

SÉRIE A, N° 3950

N° D'ORDRE

4801

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Maya DVOLAITZKY

PREMIÈRE THÈSE

Déshydratation aromatisante du noyau D,
en série stéroïde

DEUXIÈME THÈSE

Proposition donnée par la Faculté

Soutenues le **17 OCT. 1962** devant la Commission d'Examen

MM. LEDERER

Président.

JULIA Marc

BOUISSIÈRES

} Examineurs.

SÉRIE A, N° 3950

N° D'ORDRE

4801

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Maya DVOLAITZKY

PREMIÈRE THÈSE

Déshydratation aromatisante du noyau D,
en série stéroïde

DEUXIÈME THÈSE

Proposition donnée par la Faculté



Soutenues le

devant la Commission d'Examen

MM. LEDERER

Président.

JULIA Marc

BOUISSIÈRES

} Examineurs.

PROFESSEURS

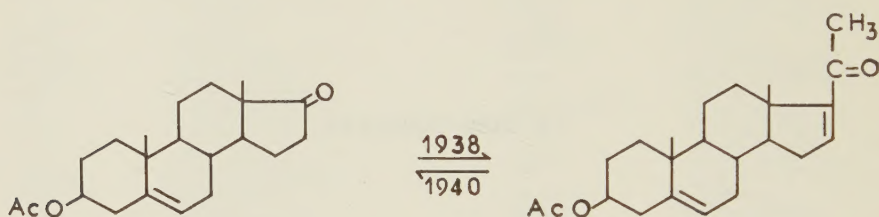
Doyen ZAMANSKY

G. JULIA	T Analyse supérieure et	Mme LE LONG	T Mathématiques (E.N.S.)
DE BROGLIE	T Algèbre supérieure	BELLAI	T Géologie (S.P.C.N.)
PRENANT	T Théories physiques	COTTE	T Physique électricité
GRASSE	T Anatomie et Histologie comparées	DUBOIS J.E.	T Chimie organique
PREVOST	T Evolution des tiges	LAMOTTE	T Zoologie (E.N.S.)
CHAUDRON	T Chimie organique	MICHEL A.	T Chimie Minérale (Orsay)
WYART	T Chimie appliquée	OLMER	T Énergétique générale
TEISSIER	T Minéralogie et Cristal.	ROUAULT	T Electricité (Orsay)
MANGENOT	T Zoologie	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
AUGER	T Biologie Vég. (Orsay)	BARCHEWITZ	T Chimie Physique
MONNIER	T Physique quantique et	BROSSEL	T Physique atomique
PIVETEAU	Relativité	BUSER	T Physiologie comparée
ROZARD	T Physiologie Générale	CAMUS	T Physiologie Vég. BMPV
CARTAN	T Paléontologie	CASTANG	T Physique (Orsay)
LAFFITTE	T Physique (E.N.S.)	CURIEN	T Minéral. et Cristallog.
FAVARD	T Mathématiques (E.N.S.)	MOYSE	T Physiologie Vég. (Orsay)
COULOMB	T Chimie générale	NOIROT	T Evolution des Etres Org.
Mlle COUSIN	T Géométrie supérieure	PANNETIER	T Chimie générale (Orsay)
CHRETIEN	T Physique du Globe	POSSOMPE	T Zoologie
DRACH	T Biologie Animale (SPCN)	PULLMANN	T Chimie théorique
KASTLER	T Chimie minérale	TEILLAC	T Physique Nucl. et Radio-
EPHROSSI	T Zoologie	TONNELAT	activité
RIVIERE	T Physique (E.N.S.)	VILLE	T Biologie Physico-chim.
GAUTHIERET	T Génétique	WILLEMART	T Econométrie
LUCAS R.	T Géologie SPCN et sédim.	DODE	T Chimie (P.C.B.)
THOMAS A.	T Biologie Vég. (P.C.B.)	FREYMAN	T Chimie (Orsay)
ARNULF	T Recherches Physiques	GUINOCHET	T Recherches Physiques
MORAND	T Biologie cellulaire	ROLLET	T Biol. Vég. SPCN (Orsay)
SOLEILLET	T Optique appliquée.	Mlle JOSIEN	T Chimie (P.C.B.)
FORTIER	T Physique Ensembles	CHEVALLEY	T Chimie S.P.C.N.
DANJON	T Physique (P.C.B.)		T Géométrie algébrique et
PETIT	T Mécanique exp. des Fluides		théorie des groupes
QUENEY	T Astronomie	ARNOULT	T Electronique (Orsay)
GALLIEN	T Biologie maritime	CHAPPELLE	T Physique (Orsay)
EICHHORN	T Météorologie et dynamique	DELANGE	T Mathématiques (Orsay)
DE CUGNAC	atmosphérique	DENY	T Mathématiques Gné. Orsay
Mlle CAUCHOIS	T Embryologie	GERMAIN	T Mécan. théor. des fluides
THELLIER	T Botanique	LUCAS G.	T Géologie
L'HERITIER	T Biologie Végétale (SPCN)	ALLARD	T Chimie Physique
GRIVET	T Chimie Physique	BERTHELOT	T Phys. Fondamentales des
PONCIN	T Physique du Globe		Hautes Energies (Orsay)
DUBREIL	T Biologie Générale (Orsay)	BRICART	T Météorologie et phys. de
QUELET	T Radioélectricité (Orsay)		l'Atmosphère.
CAGNIARD	T Mécanique Générale	Mme ALBE-FESSARD	T Psychophysologie
CUVILLIER	T Arithmétique et théorie	FRIEDEL	T Physique des Solides (Ors)
JUNG	des Nombres	M. JULIA	T Etudes des Moléculaires
TRILLAT	T Chimie Organique	LENDER	naturelles complexes
WIEGMANN	T Géophysique appliquée	MAGAT	T Biol. Animale (SPCN) Orsay
JACQUINOT	T Chimie macromoléculaire		Physico-chimie des radio-
VASSY	T Micropaléontologie		éléments
DESTOUCHES	T Petrographie	Mlle QUINTIN	T Electrochimie
AMIEL	T Microscopie et diffraction	MONOD	T Chimie du métabolisme
HOCART	électronique	BENOIT	T Physiol. Anim. (Orsay)
J.P. MATHEU	T Chimie organique et struc.	DE POSSEL	T Analyse numérique
COUTEAUX	T Spectroscopie et physique	CHARLOT	T Chimie analytique
MAY	céleste (Orsay)	HAUSSINSKY	T Radiochimie
CHOQUET	T Physique de l'atmosphère	LEMEZ	T Physiol. Vég. BMPV (Orsay)
FELDMANN	T Théories Physiques	GUERIN	T Chimie M.P.C. (Orsay)
GUINIER	T Chimie générale	CHATELET M.	T Chimie (P.C.B.)
JOST	T Minéralogie et Cristallog.	JEAN	T Physique Nucléaire (Orsay)
FORTET	T Physique (Optique)	MATTLER	T Physique S.P.C.N.
SCHWARTZ	T Biologie animale (P.C.B.)	MICHEL L.	Phys. Théor. des Hies
CIOUARD	T Zoologie (Orsay)	BERGERARD	Energies (Orsay)
MALA VARD	T Théorie des fonctions et	BERTEN	T Zoologie (Orsay)
BRELOT	Topologie	BOUSSIÈRES	T Electronique (Orsay)
NORMANT	T Biologie Végétale marine		Chimie des Radiéléments
BENARD	T Physique des Solides (Orsay)	Mme COUTURE	(Orsay)
BUVAT	T Physiologie comparée	ELLENBERGER	T Thermodynamique et Méc.
DUGUE	T Calcul des Probabilités et	FRANC	Physique
SOULAIRAC	Physique mathématique	SCHNELL	T Géologie appl. s/le terr.
ULRICH	T Calcul diff. et intégral	STOLKOWSKI	T Biol. Animale (P.C.B.)
MARECHAL	T Physiologie Végétale	ACHER	T Botanique tropicale (Orsay)
KIRRMANN	T Aviation (Techn. Aéronaut.)	BAUDON	T Physiologie générale
CHADEFAUD	T Calcul diff. et intégral.	BEAUMONT	T Chimie Biol. (Orsay)
Mlle LE BRETON	T Synthèse organique générale	BLAMONT	T Biologie animale P.C.B.
SALEM	T Chimie Minérale	BOURREAU	T Biologie animale SPCN
LELONG	T Botanique (E.N.S.)	CURIE D.	T Géophysique Ionosphère
DEVILLERS	T Statistiques Mathématiques	DURAND-DELGA	Botanique
FRANCON	T Psychophysologie	FREON	T Physique (M.G.P.)
GLANGEAUD	T Physiologie Végétale	HELLER	T Géologie
GODEMENT	T Optique théorique et Appl.	TORTRAT	T Chimie organique (Orsay)
PISOT	T Théories Chimiques	CAILLEUX	T Physiologie végétale
ROCH	T Botanique	MAGNAN	T Calcul des Probabilités
SCHATZMAN	T Physiologie de la nutri.	DAUDEL	T Géologie (S.P.C.N.)
TERMIER	T Mathématiques générales		T Physique (S.P.C.N.)
ZAMANSKY	T Applic. de l'analyse à la		T Mécanique ondulatoire
LENKUIER	géométrie	Mlle FOURCHOY	appl. à la Chim. Théor.
RIZET	T Anatomie et Histologie Comp.	Mme CHOQUET-BRUHAT	et à la Phys. Nucléaire
ROUTIER	T Topologie Algébrique		Biol. Végétale (SPCN)
Mme TONNELAT	T Physique (S.P.C.N.)	Mlle VEIL	T Méc. Analytique
DMXIER	T Géographie phys. et	WLOFF	et Méc. céleste
SOUCRAY	Géologie dynamique	SIESTRUNCK	T Chimie Générale
ALGRAIN	T Mathématiques (M.P.C.)	LACOMBE	T Microbiologie
BRUSSET	T Tech. Mathém. de la Phys.	BROCHARD	T Mécan. Phys. et Expér.
M. LEVY	T Géologie	CABANNES	T Métallur. des métaux Nucl.
Mme CHAIX	T Astrophysique	LESEUR	T Physique P.C.B. (Orsay)
Mme HUREL-PY	T Paléontologie stratig.	MAZET	T Mécanique générale
PIAUX	T Mathématiques générales	CAIRE	T Mathématiques MPC (Orsay)
BRUN	T Physique (M.G.P.)	COMOLET	T Mécanique générale (Orsay)
LEDERER	T Génétique (Orsay)	CORABEUF	T Géographie phys. et Géol.
Mme DUBREIL	T Géologie appliquée	DELLOUE	Dynamique
	T Physique Théorique	GORENFLOT	T Mécanique des Fluides
	T Mathématiques (M.P.C.)	HOUILLOIN	Physiologie Animale
	T Chimie générale	JULIEN J.	Physique de l'exosphère
	T Chimie appliquée	MALGRANGE	T Botanique II (Orsay)
	T Physique théorique des	OLIVIER	T Biologie Animale P.C.B.
	NOZERAN		Chimie P.C.B.
	Biologie Végétale (PCB)	BLANC-LAPIERRE	T Tech. Math. de la Phys.
	T Chimie (M.P.C.)	CHEVAYGEON	Antropologie
	T Mécan. théorique des	KAHANE	T Botanique II (Orsay)
	SAMUEL		T Physique ENS. (Orsay)
	T Chimie biologique	KOURGANOFF	T Botanique (Orsay)
	T Mathém. (Agrégation)	THIRY	T Mathématiques (Orsay)
			T Mathématiques ENS féminine
			T Astronomie (Orsay)
			T Mécanique céleste

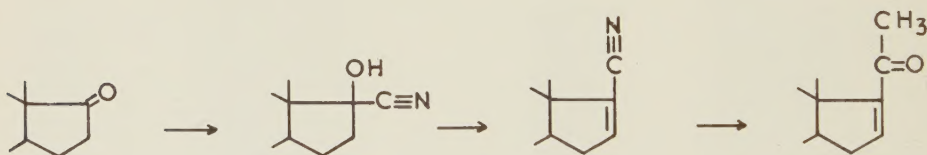
A MES PARENTS

INTRODUCTION

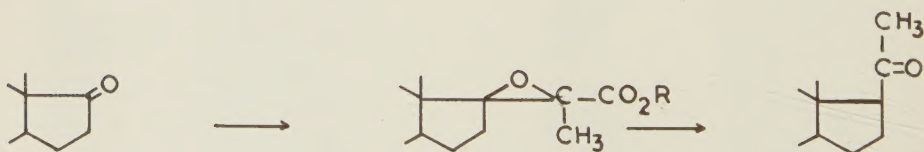
Avant que ne soient découvertes et exploitées les possibilités offertes par la dégradation des sapogénines, "l'androsténolone", fournie par l'oxydation du cholestérol, constituait l'une des rares matières premières industrielles dont disposait la chimie des stéroïdes. Alors qu'actuellement, l'acétate d'"androsténolone" est industriellement préparé à partir de l'acétate de prénadiénolone, il y a quelques années, le problème inverse de l'élaboration de dérivés du prégname, à partir de dérivés du céto-17 androstane, a suscité de nombreux travaux.



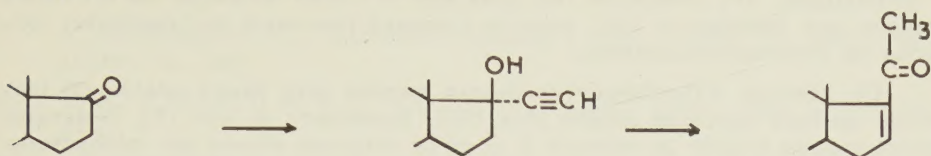
Parmi les méthodes permettant le passage de la série de l'androstane à celle du prégname, seule la suite de réactions décrites par Butenandt et Schmidt-Thomé (Schéma a) a été industriellement utilisée [1] :



L'application de la réaction de Darzens (Schéma b), explorée par plusieurs équipes, ne fournit en effet que des rendements dérisoires en cétone attendue [2,3,4] :



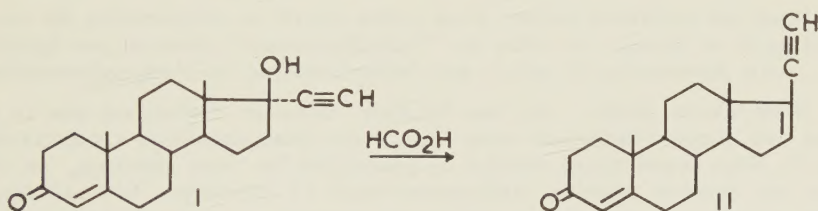
Une troisième suite de transformations, qui aurait pu permettre d'atteindre le but cherché, consistait à appliquer la transposition de Rupe, aux éthynylcarbinol-17 stéroïdes (Schéma c) :



Effectivement, dans le premier mémoire décrivant l'addition d'acétylène sur un céto-17 stéroïde, Ruzicka et Hofmann [5] précisent que "la réaction a été conduite en vue d'obtenir des matières premières ultérieurement transformables en stéroïdes importants du point de vue physiologique, comportant en 17 une chaîne latérale comme la progestérone ou les hormones de la surrénale".

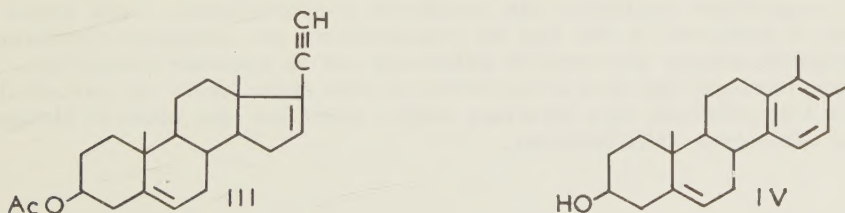
Or, ni Ruzicka, ni Inhoffen et coll. [6] qui poursuivaient indépendamment le même but, n'ont signalé, à notre connaissance, que la réaction de Rupe conduisait, dans ce cas, à un échec.

Inhoffen et coll. notent cependant, que l'éthynyltestostérone I, traitée par l'acide formique, fournit une "anhydrocétone", d'où toute activité progestative a disparu, et à laquelle ils attribuent la structure II :



Ce n'est que quelques années plus tard, qu'Hardegger et Scholz [7] "tenant" compte de la transformation de divers carbinols acétyléniques tertiaires en cétones α,β insaturées, sous l'action de l'acide formique", essayent à nouveau de transposer cette réaction à des composés de la série stéroïde. Selon ces auteurs, "il n'est pas exclu, partant de l'éthynylandrostène-diols, d'aboutir, en une opération, à la prégnadiénolone".

Hardegger et Scholz, constatèrent que, dans ce cas, le traitement par l'acide formique fournit essentiellement un composé déshydraté, dont l'acétate-3, F = 140-141°, $[\alpha]_D = -250^\circ$, diffère totalement de l'acétoxy-3 β prégnadiène-5,16 yne-20, III, qui venait d'être préparé de façon univoque par Shoppee et Prins [8] :



Prenant en considération le spectre UV du produit obtenu, ils lui attribuèrent comme structure probable, celle d'un stéroïde comportant un noyau D aromatique, IV, remettant en question, à cette occasion, la structure avancée par Inhoffen et coll. pour le composé provenant du traitement formique de l'éthynyltestostérone.

Ce résultat d'Hardegger et Scholz semble être passé totalement inaperçu, puisque quelques années plus tard, Hershberg et coll.[9], retiennent encore comme valable la formule II pour le composé obtenu par déshydratation formique de I. Cette curieuse réaction, qui paraît propre aux éthynylcarbinols-17, n'est d'ailleurs citée dans aucun des grands traités consacrés à la chimie des stéroïdes.

Intéressés par la réaction de Rupe que nous avons appliquée avec succès aux éthynylcarbinols en 3, et étonnés par l'absence de données concernant son déroulement en 17, c'est initialement en ignorant les travaux d'Hardegger et Scholz que nous avons ainsi retrouvé cette "déshydratation aromatisante".

Il nous a paru, dès lors, que cette réaction méritait une étude particulière, puisque la preuve définitive de la structure des produits obtenus manquait encore, que l'on ignorait ses possibilités de généralisation et qu'enfin, le problème de son mécanisme n'avait pas été abordé. C'est en vue de pouvoir répondre à ces différentes questions que le présent travail a été entrepris.

Dans une première partie, nous avons décrit la préparation du composé d'Hardegger et Scholz, et celle de "l'anhydrocétone" obtenue par Inhoffen et coll., puis Hershberg et coll., par déshydratation de l'éthynyltestostérone.

Nous avons établi, par une filiation chimique n'affectant pas le noyau D, que ces corps résultaient tous deux d'une déshydratation aromatisante du noyau D. Nous avons alors vérifié la généralité de cette réaction, en l'étendant à un certain nombre d'éthynylcarbinol-17 stéroïdes. L'étude des propriétés physiques des divers composés obtenus, a confirmé leur caractère D-aromatique.

Nous avons apporté dans une deuxième partie, la preuve définitive de la structure des composés obtenus, en réalisant la synthèse univoque des chrysènes qui en résultent par aromatisation.

Nous avons étendu cette réaction d'agrandissement du cycle D accompagné d'aromatisation au cas des époxy-17,20 stéroïdes : les résultats que nous avons obtenus et leur discussion sont rassemblés dans une troisième partie.

Dans une quatrième partie, nous avons abordé l'étude du mécanisme réactionnel du réarrangement des carbinols acétyléniques.

Nous avons enfin étudié dans une dernière partie, les spectres de résonance magnétique nucléaire des composés D-aromatiques. Nous avons été amenés à préparer, à des fins de comparaison, des composés tétraliniques et phénanthréniques diversement substitués sur le système aromatique. Les diverses relations que nous avons tirées de cette étude, nous ont permis d'attribuer à nos dérivés, leur structure réelle, avant que des preuves chimiques l'aient démontrée définitivement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] - A. BUTENANDT et J. SCHMIDT-THOME - Ber. (1938) 71, 1487 ; Ber. (1939) 72, 182.
- [2] - W.A. YARNALL et E.S. WALLIS - J. amer. chem. Soc. (1937) 59, 951.
- [3] - K. MIESCHER et H. KÄGI - Helv. chim. Acta, (1939), 22, 184.
- [4] - A. ERCOLI et L. MAMOLI - Chim. e Ind. (1937), 435.
- [5] - L. RUZICKA et K. HOFMANN - Helv. chim. Acta, (1937), 20, 1280.
- [6] - H.H. INHOFFEN, W. LOGEMANN, W. HOHLWEZ et A. SERINI - Ber. (1938) 71, 1024.
- [7] - E. HARDEGGER et C. SCHOLZ - Helv. chim. Acta (1945), 28, 1355.
- [8] - C.W. SHOPPEE et D.A. PRINS - Helv. chim. Acta (1943), 26, 1013.
- [9] - E.B. HERSHBERG, E.P. OLIVETO, C. GEROLD et L. JOHNSON - J. amer. chem. Soc. (1951), 73, 5073.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique des Hormones du Collège de France, dirigé par Monsieur le Professeur A. Horeau, à qui j'exprime ma respectueuse reconnaissance.

Il a été mené à bien sous la direction de Monsieur J. Jacques, Directeur de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique. Ses conseils amicaux, l'intérêt constant qu'il m'a témoigné, l'atmosphère de discussion qu'il a su faire régner au laboratoire ont largement contribué à ma formation de chercheur. Qu'il me soit permis de lui exprimer ici ma profonde gratitude et mes remerciements.

Je remercie également très vivement Mademoiselle B. Tchoubar et Monsieur H. Felkin qui ont bien voulu se charger de la lecture critique du manuscrit, et dont l'aide m'a été particulièrement précieuse dans la discussion des mécanismes de réaction.

Je remercie Monsieur le Professeur E. Lederer qui a parrainé ces recherches.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur Freymann pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée dans l'étude de la résonance magnétique nucléaire.

Ma reconnaissance s'adresse à tous mes camarades du laboratoire pour l'aide qu'ils m'ont apportée et le travail d'équipe que nous avons réalisé. Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon amitié.

CHAPITRE I

DÉSHYDRATATION AROMATISANTE DES ÉTHYNYLCARBINOL-17 STÉROIDES

Nous avons vu qu'Hardegger et Scholz, en traitant l'éthynyl-17 androstène-diol la par l'acide formique, ont obtenu un composé déshydraté $C_{21}H_{28}O$, pour lequel ils ont proposé, se basant sur son maximum d'absorption dans l'ultra-violet ($\lambda_{max} = 270 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 2,7$), la formule IIa (voir tableau I) dans laquelle le noyau D pentagonal du squelette des stéroïdes est remplacé par un cycle aromatique.

Avant de démontrer d'une façon indiscutable, la validité de cette structure, ce qui sera l'objet d'un prochain chapitre, il importait d'une part de montrer la généralité de cette réaction sur un certain nombre d'autres éthynylcarbinols, et d'autre part d'établir des corrélations entre les divers produits obtenus, de telle sorte que la démonstration de structure faite à partir de l'un d'eux, soit valable pour la série entière.

I - RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS -

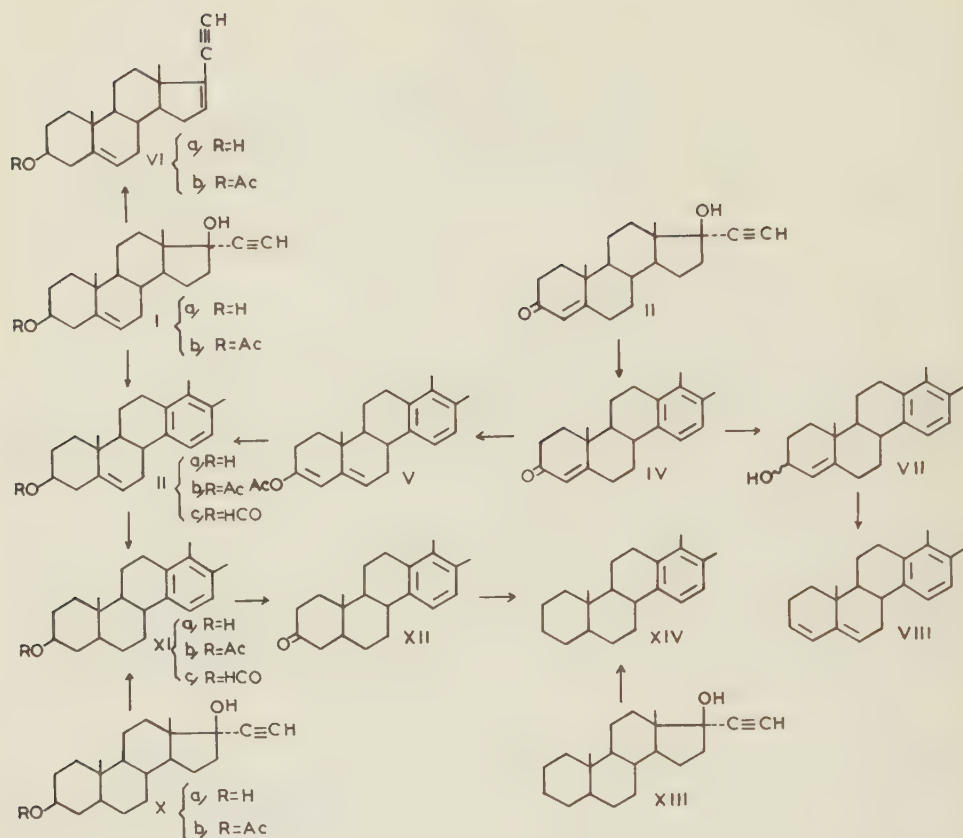
1) Traitement formique de l'éthynylandrostènediol.

Nous avons traité à nouveau l'éthynylandrostène-diol, dans les conditions utilisées par les auteurs suisses. Nous avons obtenu deux produits cristallisés, dont le plus abondant, isolé directement du milieu réactionnel, répond à la formule brute $C_{22}H_{28}O_2$, et ne comporte plus de fonction acétylénique, décelable à la spectrographie I.R. ; par saponification, il fournit le composé IIa déjà décrit qui donne IIb par acétylation. Il s'agit du formiate IIc.

Le second composé obtenu avec un très faible rendement après saponification et chromatographie, répond à la formule brute $C_{21}H_{28}O$, isomère de IIa ; il possède encore, d'après son spectre IR, une fonction acétylénique et peut donc résulter d'une déshydratation de l'éthynylcarbinol initial. Ses constantes physiques ($F = 140-145^\circ$, $[\alpha]_D = -178^\circ$;) ne permettent de l'identifier ni au composé IIa, ni au composé vinylacétylénique VI que nous avons d'autre part préparé par deshydratation de l'acétoxy-3 β éthynylandrostène diol, selon Hershberg et coll., par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine. N'ayant eu entre les mains qu'une très faible quantité de ce produit, qui par ailleurs se conserve mal, nous n'avons pu déterminer sa structure.

Hardegger et Scholz avaient signalé qu'en prolongeant le traitement formique sur Ia, ils avaient obtenu, en très faible quantité dans cette réaction, un produit secondaire de formule brute $C_{21}H_{26}$ et fondant à $192-194^\circ$. Comme

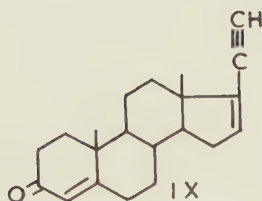
Tableau I



on le voit, nous n'avons pas retrouvé ce composé. Mais on pouvait penser que ce carbure décrit par les auteurs suisses résultait de la déshydratation de IIa, et répondait à la structure VIII. Nous verrons par la suite qu'il n'en est rien et que la structure du carbure F = 192-194° reste indéterminée.

Un second problème, soulevé par Hardegger et Scholz, mais non résolu, est celui de la structure réelle du produit de déshydratation formique de l'éthynyltestostérone III, obtenu par Inhoffen et coll., puis par Hershberg et coll., et auquel il avait été attribué une formule vinylacétylénique IX⁽¹⁾.

(1) Les auteurs américains interprétaient la présence, dans le spectre U.V. du produit de déshydratation obtenu, d'un maximum d'absorption ($\epsilon = 19.000$) large et aplati entre 225 et 240 m μ , comme la composition des deux chromophores Δ^4 céto-3 et Δ^{16} yne-20.



Nous avons également repris cette préparation, et démontré que l'éthynyltestostérone subit aussi par traitement formique, un réarrangement de type déshydratation aromatisante.

Traitée par l'acide formique à l'ébullition, en présence d'acide p-toluène sulfonique, l'éthynyltestostérone nous a fourni, à côté d'une faible quantité de Δ^{16} progestérone résultant de la transposition de Rupe, l'anhydrocétone IV avec un très bon rendement ; son spectre I.R. ne présente plus de bande caractéristique de la fonction acétylénique. Cette cétone, en présence de chlorure d'acétyle et d'anhydride acétique [1a] conduit facilement à l'acétate d'énol correspondant V ($F = 144,5-145,5^\circ$, $[\alpha]_D = -400^\circ$) dont la réduction au borohydrure de potassium [1b] fournit l'alcool IIa. Cette filiation chimique établit donc de façon certaine que l'éthynyltestostérone et l'éthynylandrostène diol ont subi le même type de réarrangement.

A partir de la cétone IV, par une suite de réactions semblable à celle utilisée par Butenandt et Heusner pour transformer la testostérone en androstadiène-3,5 ol-17 [2], nous avons préparé le carbure VIII (dans l'espoir de l'identifier au carbure $C_{21}H_{26}$ d'Hardegger et Scholz). Nous avons obtenu, après réduction de la cétone IV en alcool VII et déshydratation par l'acide chlorhydrique dans l'éthanol, un carbure $C_{21}H_{26}$ dont le caractère diénique hétérocyclique est mis en évidence par son spectre U.V. [3] et son pouvoir rotatoire extrêmement négatif et voisin de celui de l'acétate d'énol V ($[\alpha]_D = -484^\circ$) [1]. Ce carbure, $F = 133-134^\circ$, n'est pas identique au carbure isomère, $F = 192-194^\circ$ isolé par les auteurs suisses.

Ces premiers résultats montrant que la déshydratation aromatisante est un réarrangement caractéristique du groupement éthynylcarbinol en 17, nous ont conduits à les généraliser à des carbinols acétyléniques diversement substitués sur les noyaux A et B, ou possédant une substitution sur la fonction acétylénique. Dans un certain nombre de cas, nous avons caractérisé les produits obtenus en les reliant chimiquement aux composés précédents ; dans les autres cas, nous avons effectué une démonstration directe de la structure des corps obtenus, démonstration qui fait l'objet du chapitre suivant.

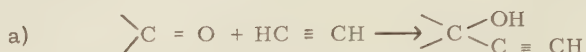
L'étude des spectres U.V. et I.R., des pouvoirs rotatoires et des courbes de dispersion rotatoire de tous les composés préparés fournit en effet des renseignements précieux sur leur structure, sans toutefois permettre de leur attribuer définitivement leur formule réelle.

II - EXTENSION DE LA REACTION D'AROMATISATION A DIVERS CARBINOLS ACÉTYLÉNIQUES -

1) Préparation des carbinols acétyléniques.

Les divers carbinols acétyléniques qui constituent les matières premières de cette étude, ont été préparés par trois méthodes.

- L'éthynylation de la cétone-17 correspondante par l'acétylène en présence de t-amylate de potassium, selon la méthode classique de Staveland [4] nous a fourni des composés acétyléniques vrais, déjà connus. (Schéma a).



- Pour préparer un méthyl-21 éthylnylcarbinol, nous avons condensé le bromure de propynemagnésium sur la cétone correspondante, dans le tétrahydrofurane [5] (Schéma b) :



Le réactif magnésien acétylénique est lui-même obtenu par une réaction d'échange entre le bromure de méthylmagnésium et le propyne gazeux provenant de la débromhydratation du dibromo-1,2 propane :



- Les phényléthylnylcarbinols résultent de l'action du phénylacétylure de sodium sur la cétone appropriée, au sein du tétrahydrofurane [6] (Schéma c) :



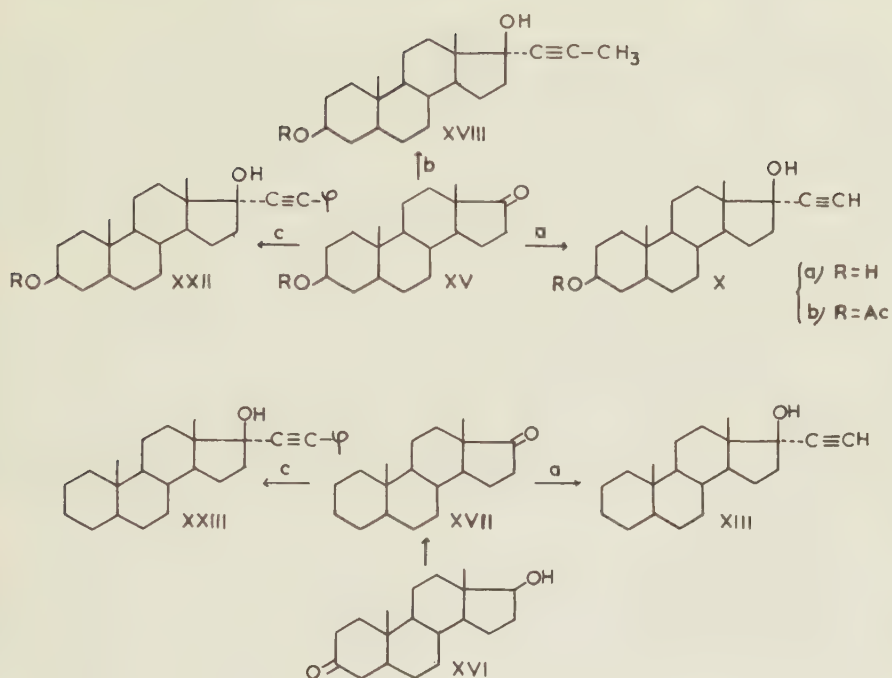
A partir de l'isoandrostérone XV, nous avons obtenu respectivement, par ces trois méthodes, le dihydroxy-3 β , 17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane Xa [7], le dihydroxy-3 β , 17 β propynyl-17 α (5 α) androstane XVIIIa [5] et le dihydroxy-3 β , 17 β phényléthylnyl-17 α (5 α) androstane XXIIa [6], (voir tableau II). Nous avons facilement préparé les dérivés acétylés en 3 correspondants.

Les méthodes a) et c) nous ont également fourni, respectivement à partir du céto-17 (5 α) androstane XVII, l'hydroxy-17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane XIII [8] et l'hydroxy-17 β phényléthylnyl-17 α (5 α) androstane XXIII [6]. (Voir tableau II).

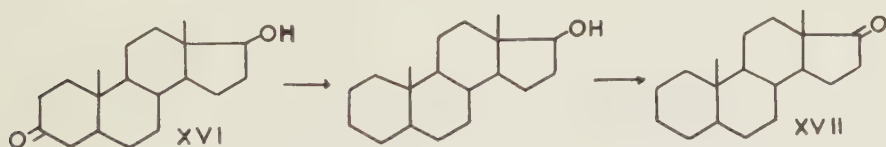
Nous avons préparé le céto-17 (5 α) androstane XVII en partant soit de l'androstanolone⁽¹⁾, soit de l'isoandrostérone.

(1) L'androstanolone et la déhydroisoandrostérone utilisées dans ce travail nous ont été fournies par la Société Grévis que nous remercions très vivement.

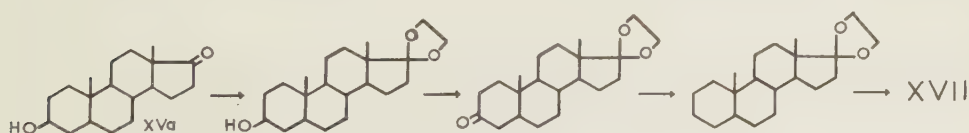
Tableau II



Par réduction de l'androstanolone suivant Huang-Minlon, on obtient en effet l'hydroxy-17 β (5 α) androstane dont l'oxydation par l'acide chromique sulfurique dans l'acétone conduit à la cétone cherchée [9] ;



Mamlok et Jacques [9] ont décrit une autre suite de réactions qui permet d'obtenir la cétone XVII à partir de l'isoandrosterone :



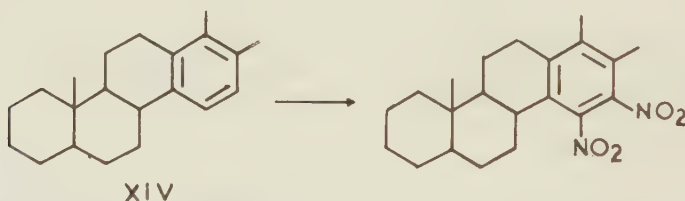
La 19-Nor éthylnyltestostérone XX dont nous avons également étudié le comportement en milieu formique est un produit commercial que nous avons utilisé tel quel⁽¹⁾.

2) Traitement des carbinols acétyléniques par l'acide formique.

Les carbinols acétyléniques étudiés ont été soumis à l'action de l'acide formique aqueux à 90 % ou de l'acide formique pur en présence d'acide p-toluène sulfonique, à l'ébullition. Dans certains cas, dans l'espoir d'isoler des composés intermédiaires précédant la formation du dérivé aromatique, nous avons effectué la réaction dans l'acide formique en présence d'acide p-toluène sulfonique à la température ordinaire. Nous avons toujours isolé, avec des rendements variables en fonction de la structure de la molécule, le composé D-aromatique attendu.

- Le dihydroxy-3 β ,17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane X et l'hydroxy-17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane XIII nous ont fourni respectivement les nouveaux composés XI et XIV, non hydrogénables par le Pd/C, dont nous avons pu montrer par des transformations chimiques n'affectant que les noyaux A et B, qu'ils dérivait du composé IIa décrit par Hardegger et Scholz : le composé IIc conduit en effet, par hydrogénation catalytique, au produit XIc, qui, après saponification, peut être oxydé par l'acide chromique sulfurique dans l'acétone [10] en cétone D-aromatique XII. La réduction de cette dernière suivant Huang-Minlon [11] fournit le carbure XIV déjà obtenu à partir de l'éthylnylcarbinol XIII (voir tableau I).

En outre, le caractère aromatique du carbure XIV a pu être mis directement en évidence par la formation d'un dérivé dinitré lorsqu'on le traite par l'acide nitrique sulfurique dans le chloroforme :



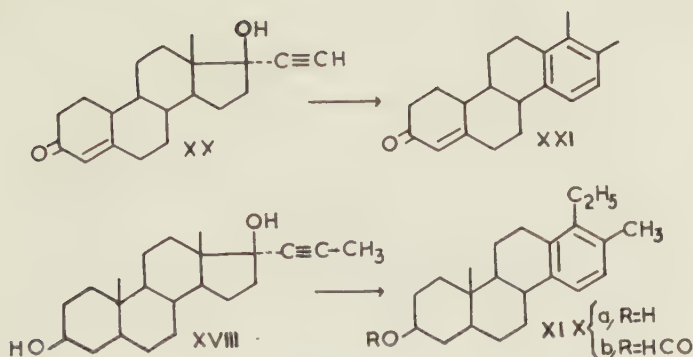
- La 19 Nor éthylnyltestostérone XX et le dihydroxy-3 β ,17 β propynyl-17 α (5 α) androstane XVIII⁽²⁾, également, ont donné respectivement naissance, dans les conditions décrites, aux composés déshydratés XXI et XIX (a et b), dont nous avons montré par la suite qu'ils résultaient d'une déshydratation aromatisante (voir tableau III).

- Par contre les deux phényléthylnylcarbinols étudiés XXII et XXIII ne subissent pas le même type de réarrangement [6]. Nous reviendrons sur ce résultat dans la discussion du mécanisme de la déshydratation aromatisante.

(1) Nous remercions le Dr. S. Szpilfogel (N.V. Organon, Oss) pour un don gracieux de ce produit.

(2) Le réarrangement du propynylcarbinol XVIII a été effectué par A.M. Giroud [5].

Tableau III



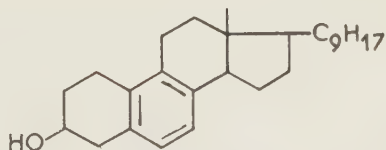
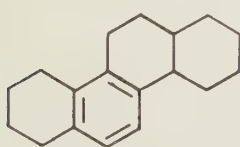
III - PROPRIETES PHYSIQUES DES DIVERS COMPOSES OBTENUS PAR TRAITEMENT FORMIQUE DES CARBINOLS ACETYLENIQUES -

1) Spectres U.V.

Dans une molécule polycyclique contenant une partie aromatique, c'est l'excitation de cette dernière qui produit l'absorption dans la région 2100 à 4000 Å. Ainsi le spectre d'absorption du tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène est pratiquement identique à celui du diméthyl-1,2 naphthalène [12] :

Des composés polycycliques ne possédant pas dans la molécule d'autres chromophores qu'un noyau aromatique doivent donc fournir un spectre identique à celui d'un benzène substitué. Or on sait que les substitutions du benzène par des radicaux alkyls ont pour effet de faire disparaître la structure fine, d'augmenter l'intensité du maximum d'absorption et de produire un effet bathochrome ; c'est ce que révèle très clairement la comparaison des spectres du benzène ($\lambda_{\text{max}} = 255 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 2,35$) et de la tétraline ($\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 2,78$) par exemple [13].

Les spectres des produits I Ib, XI b, XII et XIV pratiquement superposables, dont la structure fine est réduite, ayant un maximum d'absorption à $268 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,53$), de même que celui du composé XIX a ($\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,64$) sont donc compatibles avec la présence dans leur molécule, d'un noyau D aromatique (figure 1). Ils sont de plus très voisins du spectre du dodécahydro-1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,12a,12b chrysène [14] qui possède un noyau aromatique tétrasubstitué ;



Le maximum d'absorption est également le même que celui qui est dû au noyau B dans le néo-ergostérol [3] ($\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 2,7$).

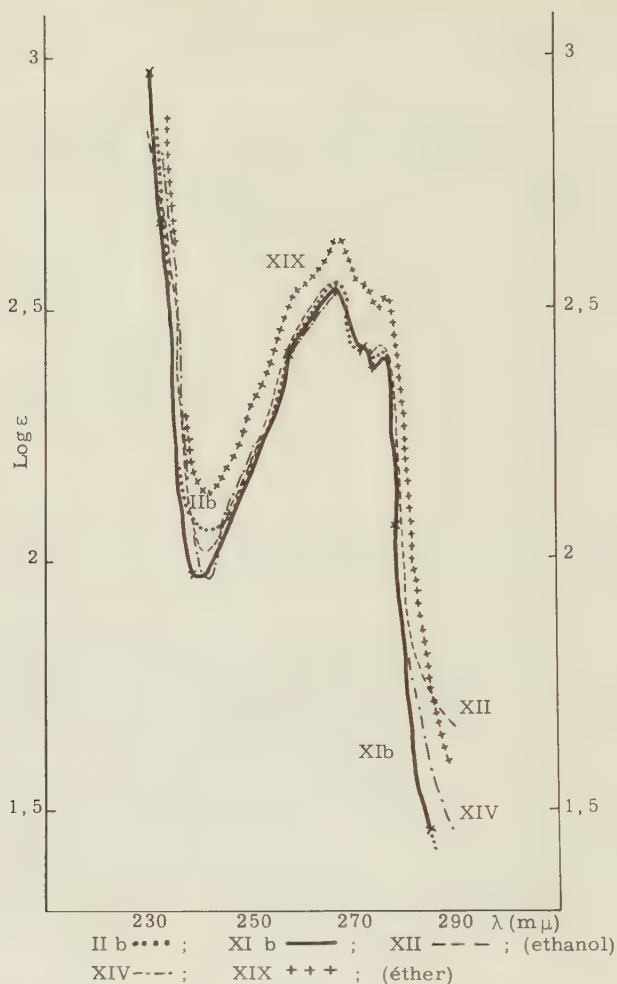


Fig. 1

Le composé dinitré dérivant de XIV possède un spectre d'absorption dans l'ultra-violet d'où toute structure fine a disparu. Il révèle la présence d'un maximum d'absorption à 255 m μ (log ϵ = 3,7) qu'on retrouve dans les spectres du nitrobenzène et de l'o-nitrotoluène [15] (λ_{max} = 252 et 250 m μ , log ϵ = 3,9 et 3,8 respectivement).

Il y a également dans ce spectre une bande assez intense à 311 m μ (log ϵ = 3,28).

Lorsqu'il existe dans la même molécule deux chromophores séparés l'un de l'autre par des groupements "isolants", il ne peut y avoir conjugaison entre eux et leur comportement spectral est le même que s'ils se trouvaient sur des molécules différentes. Ainsi les spectres des composés IV et XXI sont une combinaison du spectre dû au chromophore Δ ₄ céto-3 et de celui dû au chromophore benzénique. L'absorption maximum à 238 m μ (log ϵ = 4,28) est alors la résultante des absorptions des deux chromophores à cette longueur d'onde.

2) Spectre I.R.⁽¹⁾

Les renseignements fournis par les spectres d'absorption dans l'infrarouge sont plus précis que ceux que l'on peut tirer des spectres U.V. En effet les spectres U.V. ne nous ont fourni aucune donnée quant au nombre de substitutions du noyau aromatique, non plus que sur leurs positions respectives.

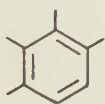
Par contre, dans l'infrarouge, on a pu attribuer des bandes caractéristiques aux composés aromatiques différemment substitués, en particulier dans la région $900-650\text{ cm}^{-1}$, où il existe une bande aromatique forte due à la vibration de phase C - H hors du plan ; la fréquence d'absorption dans cette région se déplace en fonction des substituants du noyau aromatique. Ainsi à la présence d'un noyau aromatique 1,2,3,4 tétrasubstitué correspond une bande d'absorption intense à $810-800\text{ cm}^{-1}$, [16], déterminée par extrapolation.

En effet Orr et Thompson [17] ont attribué cette bande, présente dans le spectre du phénanthrène, au noyau 1,2,3,4 tétrasubstitué, et ils ont postulé que les composés à 1 seul noyau aromatique ainsi substitué devaient présenter une forte bande à cette fréquence. Cette hypothèse a été confirmée par Scheer et coll. [18] qui ont montré que les néostéroïdes(2) donnaient lieu à une bande à $812-803\text{ cm}^{-1}$ et par Launer et Mc Caulay [19] qui ont trouvé, dans le spectre du tétraméthylbenzène, une bande dans la région prévue.

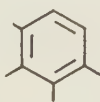
Scheer et coll. ont noté que cette bande n'était pas exclusivement caractéristique des dérivés benzéniques-1,2,3,4 tétrasubstitués puisqu'on la retrouvait par exemple à $813-812\text{ cm}^{-1}$ chez les anthrastéroïdes possédant une double liaison conjuguée avec le noyau aromatique, et à $819-803\text{ cm}^{-1}$ chez les stéroïdes dont le noyau A ou les noyaux A et B sont aromatiques ; cependant l'intensité de cette bande, dans ces derniers cas, n'est pas la plus forte dans le domaine des fréquences de vibration C - H hors du plan.

Or les spectres des produits II(a,b,c), IV, XI(a,b,c), XIV, XIX(a,b), et XXI révèlent tous la présence d'une bande intense à $814-805\text{ cm}^{-1}$, qui laisse présumer l'existence du noyau D-aromatique 1,2,3,4 tétrasubstitué dans la structure de ces composés(3). (Nous avons représenté, à titre d'exemple, sur la figure 2, les spectres des composés XIV et XIb).

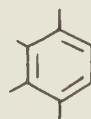
Il existe donc pour représenter ces dérivés, 3 formules partielles A, B et C entre lesquelles il n'est pas possible d'effectuer un choix d'après les seuls renseignements spectraux :



A



B

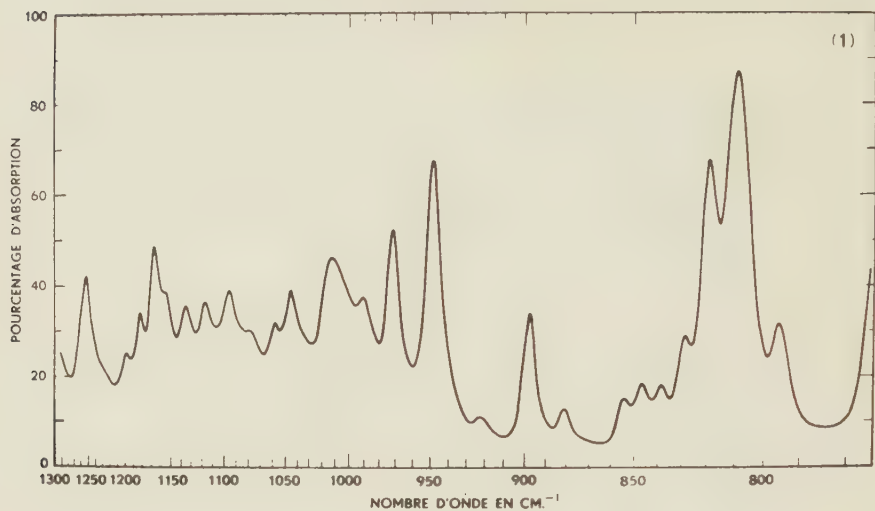


C

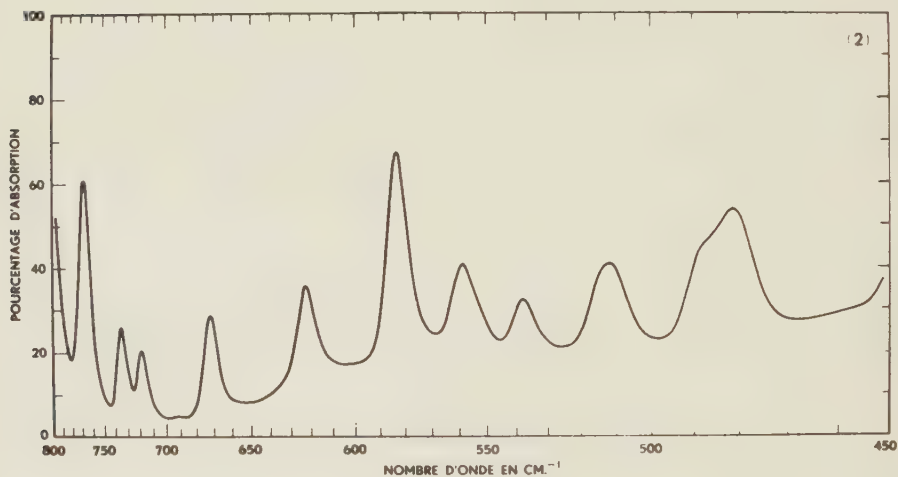
(1) Les spectres ont été mesurés par J. Weinmann (Fac. de Médecine, Paris) que nous remercions vivement (spectrographe Perkin-Elmer C₁₃, pastilles de KBr).

(2) On appelle néostéroïde, un stéroïde dans lequel, seul le noyau B est aromatique.

(3) Il faut remarquer, que dans le cas des composés insaturés II, la double liaison doit également produire une faible bande d'absorption dans la même région du spectre, qui s'ajoute à celle due au noyau aromatique.

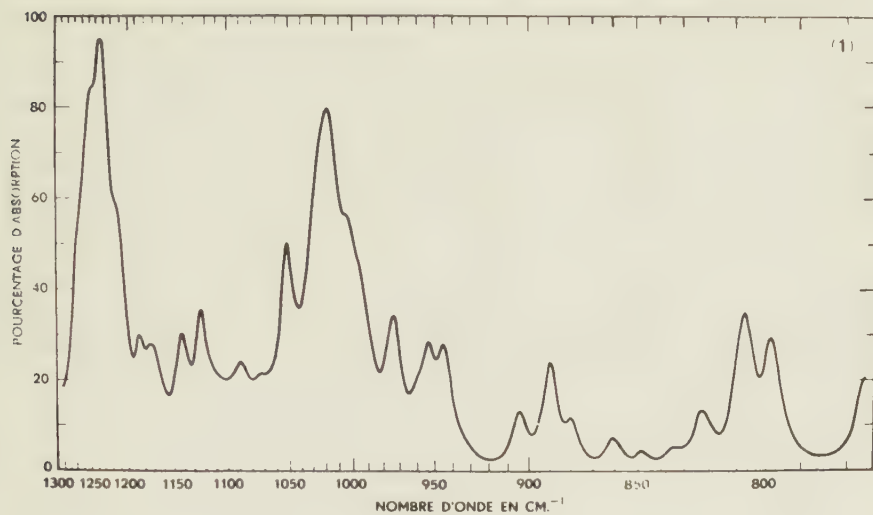


(1) Prisme ClNa ; pastille KBr ; concentration : 1 mg/100 mg KBr ; épaisseur : 1 mm.

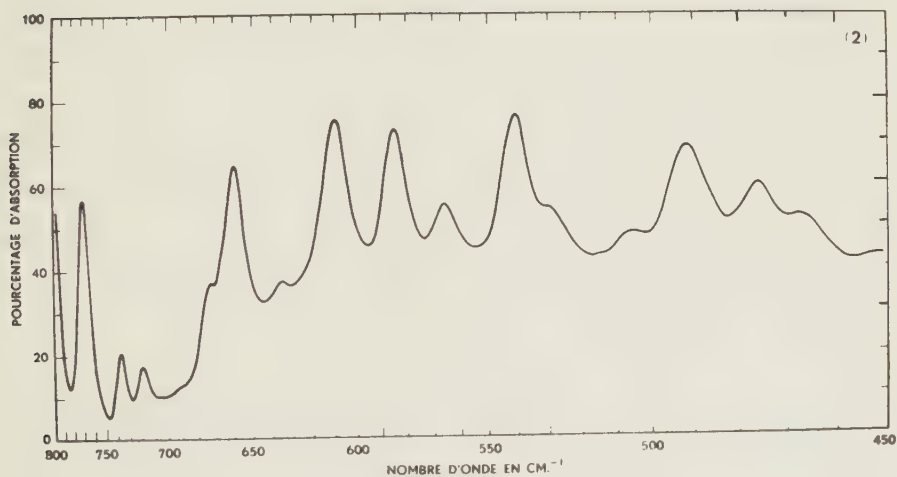


(2) Prisme KBr ; pastille KBr ; concentration : 2 mg/100 mg KBr ; épaisseur : 1 mm.

Acétoxy-3 β diméthyl-17, 17a 18-nor D-homo (5 α) androsta-triène-13, 15, 17 (17a)
Xlb.



(1) Prisme C1Na ; pastille KBr ; concentration : 0,4 mg/100 mg KBr ; épaisseur : 1 mm.



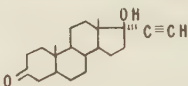
(2) Prisme KBr ; pastille KBr ; concentration : 2 mg/100 mg KBr ; épaisseur : 1 mm.

La disparition de la bande d'absorption intense, dans cette région du spectre du dérivé dinitré de XIV, est en accord avec la substitution totale du noyau aromatique.

3) Pouvoir rotatoire-Courbe de dispersion rotatoire.

Si l'on examine les pouvoirs rotatoires ou les rotations moléculaires des composés aromatiques obtenus par rapport à ceux des carbinols acétyléniques qui leur ont donné naissance, on peut remarquer que l'incrément de rotation moléculaire qui accompagne la déshydratation aromatisante est, dans tous les cas, négatif (voir tableau IV), tandis que celui qui correspond

Tableau IV

Ethynylcarbinols	Produits de réarrangement	$[\Phi]$	$[\Phi']$	$\Delta\Phi = [\Phi'] - [\Phi]$
Ia	IIa	-374°[4]	-848°	-474°
Ib	IIb	-357°[7]	-846°(a ₁)	-489°
III	IV	+ 72°(a ₂)	- 88°	-160°
Xa	XIa	-111°	-221°	-110°
Xb	XIb	-151°[7]	-232°	- 81°
XIII	XIV	-108°	-206°	- 98°
	XII	- 37°(b ₁)	-154°	-117°
XX	XXI	- 75°(a ₃)	-204°	-129°
XVVI	XIX	-160°	-184°	- 24°

a₁) E. Hardegger et C. Scholz, *Helv. Chim. Acta* (1945) 28 1355.

a₂) M. Pesez et M. Herbain, *Bull. Soc. Chim. de Fr.* (1948) 105.

a₃) *Chem. Abst.* (1958) 52 2044 g.

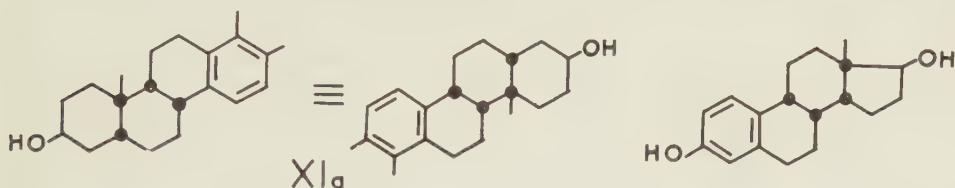
b₁) Calculé à partir de XIII.

à la déshydratation simple du carbinol acétylénique (POCl₃-Pyridine) est positif. La valeur absolue de cet incrément ne présente cependant pas une assez grande régularité, pour permettre de déterminer de façon certaine qu'il y a eu aromatisation du noyau D.

En effet, la formation des composés II, ayant une insaturation en 5, s'accompagne d'un incrément très exalté par rapport aux autres cas étudiés, tandis qu'à la formation de XIX correspond un incrément faible comparé à la moyenne des autres.

Si l'on compare par contre la rotation moléculaire du carbure XIV à celle de la désoxooestrone, on constate qu'elle est du même ordre de grandeur et de signe opposé (-206° et $+227^\circ$). Si l'on étend cette comparaison aux courbes de dispersion rotatoire⁽¹⁾ du composé XIa et de l'oestradiol, on peut voir également qu'elles sont pratiquement symétriques l'une de l'autre, par rapport à l'axe de pouvoir rotatoire nul.

Les courbes des composés XIV et XIXa, ne possédant pas de chromophore sur le reste de la molécule, sont également monotones, de même sens et pratiquement superposables à celles de XIa (figure 3) ; ces résultats peuvent s'interpréter aisément si l'on remarque que la configuration de la chaîne des carbones asymétriques dans ces composés est inverse de celle des carbones asymétriques dans la désoxooestrone ou dans l'éthynyloestradiol :



Le nouveau carbure fondamental XIV dont dérivent les corps que nous avons décrits, possède la même configuration que l'antipode optique du D-homo-oestra-triène ou du D-homo-gona-triène⁽²⁾.

La courbe de dispersion rotatoire du composé IV qui présente, comme tous les corps possédant le chromophore Δ_4 céto-3 un effet Cotton négatif, ne permettait pas, comme les courbes monotones précédentes, de tirer la moindre conclusion quant à la configuration du produit, bien que dans ce cas, l'effet Cotton soit beaucoup plus négatif que dans la testostérone par exemple.

Le dérivé dinitré présente dans sa courbe de dispersion rotatoire un effet Cotton extrêmement négatif, dû sans doute à son absorption relativement forte dans l'ultra-violet. Il faut cependant noter que cet effet Cotton (de l'ordre de -9500°) est l'un des plus grands que l'on connaisse, celui du dihydroxy-3,17 nitro-6 androstène-5 par exemple, étant de l'ordre de -2900° .

La réunion de toutes les observations⁽³⁾ faites sur les composés provenant de la déshydratation des divers carbinols acétyléniques par l'acide for-

(1) Les mesures de dispersion rotatoire dont nous faisons état ont été effectuées par H. Herrman, dans le laboratoire du Professeur G. Ourisson (Strasbourg). Nous les remercions très vivement.

(2) Deux nomenclatures sont donc possibles pour les composés D-aromatiques, l'une dérivant de l'androstane, l'autre de l'ent-gonane; dans le 1er cas, le carbure XIV est le diméthyl-17,17a 18-nor D-homo androsta-triène-13,15,17(17a), dans le second cas, l'ent-triméthyl-3,4,14 D-homo gonatriène-1,3,5 (10).

(3) Certaines d'entre elles ont déjà donné lieu à une note à Tetrahedron Letters [21].

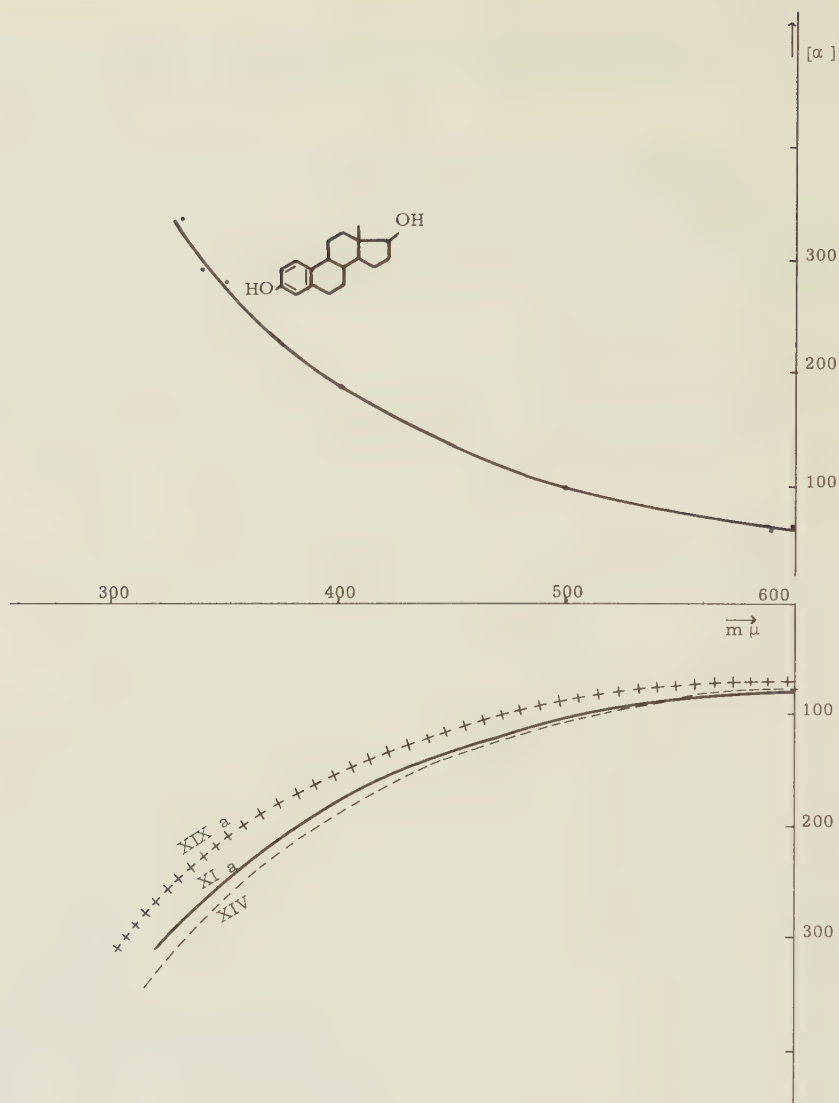


Fig. 3

mique, permet donc d'affirmer qu'il y a eu dans tous les cas déshydratation aromatisante affectant le noyau D. Ces données ne sont, par contre, pas suffisantes pour permettre d'effectuer un choix entre les 3 formules possibles A, B et C ; elles ne nous fournissent aucune information, non plus, sur les positions relatives des radicaux méthyle et éthyle du composé XIX.

PARTIE EXPÉRIMENTALE (1)

Formoxy-3 β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo androsta-tétraène-5, 13, 15, 17 (17a) IIc(2).

3 g de dihydroxy-3 β ,17 β éthyryl-17 α androstène-5, 1a, en solution dans 75 cm³ d'acide formique à 90 % sont portés au reflux pendant 1 heure ; après ce temps, la solution trouble brun-vert, refroidie, est extraite à l'éther ; la phase étherée séparée est lavée au carbonate 10 % et à l'eau jusqu'à neutralité : après séchage sur SO₄Na₂, la phase étherée est concentrée au bain marie sous vide, et fournit 538 mg de fines aiguilles F_m = 163-168°. En concentrant de nouveau, on peut essorer un deuxième jet : 294 mg, F_m = 161-167°.

Le 1er jet recristallisé dans 8 cm³ de méthoxy-éthanol fournit 349 mg d'aiguilles très légèrement jaunes : F_m = 166,5-170°. $[\alpha]^{22}_D = -267^\circ \pm 8^\circ$.

Par recristallisation du 2e jet dans 4 cm³ de méthoxy-éthanol, on essore 229 mg d'aiguilles F = 166,5-170°. (Rendement total : 19 %).

Analyse	C ₂₂ H ₂₈ O ₂ (324,44)	- Calc. % :	C 81,4	H 8,7
		Tr.	81,5	9,0

Hydroxy-3 β , diméthyl-17,17a 18-nor D-homo androsta-tétraène-5, 13, 15, 17 (17a) IIa.

Une solution de 229 mg de formiate précédent dans 10 cm³ de méthanol et 0,5 cm³ de soude 2N est portée au reflux pendant 40 minutes, puis laissée à la température de la pièce jusqu'au lendemain ; on essore 185 mg de belles aiguilles : F_m = 174-179°.

(1) Les points de fusion ont été déterminés, généralement, au banc chauffant Kofler ; lorsqu'ils ont été pris au bloc Maquenne, ils sont affectés de l'indice M. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le dioxanne, avec un polarimètre Hilger, pour la raie D du sodium ; les concentrations sont voisines de 1 %, sauf mention spéciale. Les spectres I.R. de contrôle ont été déterminés, en suspension dans le nujol, avec un spectrographe Perkin Elmer "Infracord" ; nous les avons utilisés à la caractérisation des fonctions autres que le benzène tétrasubstitué. Les spectres U.V. ont été mesurés avec un spectrographe Cary enregistreur. Les analyses ont été effectuées par Mademoiselle Chevalier, et par le Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S., que nous remercions très vivement.

(2) Pour la clarté de l'exposé, nous avons utilisé la nomenclature correspondant à la structure réelle des composés décrits, et démontrée par ailleurs.

verse alors la solution brune dans un mélange de glace et de 20 cm³ d'acide chlorhydrique concentré ; le précipité huileux est rassemblé par un peu d'éther, ce qui permet d'essorer 1,37 g de produit brun, F = 140-156°. Par cristallisation dans 19 cm³ d'acétone, on essore en deux jets : 466 mg F_m = 168-179°.

Une seconde opération faite sur 9 g d'éthynyle Ib dans 45 cm³ de pyridine et 5 cm³ de POCl₃, à reflux pendant 45 minutes, permet d'isoler après cristallisation dans l'acétone, 3 g de IIb sous forme de prismes transparents, F₁ = 173°, F₂ = 178-179° ; [Hershberg et coll. indiquent F = 172-174,5°, Schoppee et Prins indiquent F = 175-177°). Le spectre I.R. présente la bande caractéristique - C ≡ C - H à 3320 cm⁻¹. Spectre U.V. : λ_{max} = 228 mμ (log ε = 4).

Hydroxy-3β éthynyl-17 androstadiène-5,16, VIa :

Une suspension de 200 mg de VIb dans 10 cm³ de méthanol et 0,5 cm³ de soude 2N est laissée au repos à la température ordinaire pendant 21 heures. Après ce temps, on peut séparer de longues aiguilles qui ont cristallisé : 64 mg, F_{inst} = 217° (sublimation). La solution restante est portée au reflux pendant 1/2 heure ; on essore, après refroidissement, 56 mg de fines aiguilles F_{inst} = 216°. [α] = - 72° ± 2° ; I.R. : bande à 3350 cm⁻¹ (- C ≡ C - H) . Par concentration on essore encore un troisième jet de 35 mg ; F_{inst.} = 217°. On recristallise le 1er jet pour analyse dans 3 cm³ de méthanol.

Analyse C ₂₁ H ₂₈ O (296,44) - Calc. % :	C 85,1	H 9,5
Tr.	84,9	9,6

Oxo-3 diméthyl-17,17a 18-nor D-homo androsta-tétraène-4,13,15,17(17a) IV :

Une suspension de 10 g d'éthynyltestostérone dans 120 cc d'acide formique en présence de 160 mg d'acide p-toluène sulfonique, est portée au reflux pendant une heure ; le produit se dissout rapidement, tandis que la solution évolue du jaune au rouge lie-de-vin, puis se trouble.

Le milieu réactionnel refroidi est étendu d'eau et extrait 3 fois à l'éther ; les phases étherées réunies sont lavées à l'eau et au bicarbonate de sodium à 5 % ; au cours du lavage du produit cristallise sur les parois de l'ampoule, qu'on essore : 1,58 g de produit jaune, F = 156°, puis 166-167°.

Le filtrat étheré est lavé de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité ; par concentration de l'éther, on peut encore essorer directement : 4,616 g de produit, F = 155° puis 166°. La recristallisation de ces deux jets, dans le méthanol permet d'obtenir, en plusieurs fois, 5,613 g de gros cristaux trapis orangés, disposés en rosaces, F = 155, puis 167°. Les filtrats de cristallisation ainsi que la phase étherée de l'extraction sont évaporés à sec, et le résidu brun dissous dans l'hexane-benzène 1:1, chromatographié à travers deux colonnes en cascade de 75 et 30 g d'alumine ; les fractions éluées par le benzène et l'éther-benzène 1:20 recristallisées dans le méthanol fournissent encore 0,754 g d'aiguilles jaunes, F = 168-170° et 0,326 g, F = 163-165°. Rendement de l'opération : 6,693 g de IV (71 %). Les cristaux orangés, sont facilement décolorés en solution dans l'acétate d'éthyle et l'acide acétique 1:1 (solution à 1,5 %) par passage d'un faible courant d'ozone, au bain de glace-sel, pendant 8 à 10 minutes ; on essore le produit décoloré, par addition d'eau et refroidissement de la solution ; [α]_D²² = - 30° ± 2° [Hershberg et coll. indiquent F = 166-169° ; [α] = - 29,9°].

I.R. : bandes à 1660 cm^{-1} (fonction cétone), 1615 cm^{-1} (double liaison conjuguée), U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 238\text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 4,28$.

Les fractions éluées dans l'éther fournissent par cristallisation dans l'acétone-éther de pétrole : 45 mg, $F = 187-189^\circ$, ne donnant pas de dépression avec un échantillon authentique de $\Delta 16$ progestérone : les spectres I.R. des deux échantillons sont identiques.

Hydroxy-3 18-nor D-homo androsta-tétraène-4,13,15,17(17a) VII :

Une solution de 650 mg de IV (2,3 mM) dans 65 cm^3 d'éthanol est versée dans une solution de 165 mg de borohydrure de potassium (3,06 mM) dans $32,5\text{ cm}^3$ d'éthanol à 80 % ; le mélange réactionnel, homogène, est abandonné à la température de la pièce pendant 27 heures ; on essore le produit qui a cristallisé en fines aiguilles incolores : 224 mg, $F = 204-206^\circ$; le spectre I.R. ne laisse plus apparaître de bande carbonyle. Un échantillon recristallisé pour analyse dans l'éthanol fournit de belles aiguilles, $F = 205-206^\circ$; (isomère unique, ayant probablement l'hydroxyle en position équatoriale : 3β [22]).

Analyse	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}$ (296,44)	- Calc. % :	C 85,1	H 9,5
		Tr.	85,2	9,3

Par dilution à l'eau des eaux-mères, on essore un deuxième jet finement cristallisé : 288 mg, $F = 202-205^\circ$, puis un dernier jet mal cristallisé : 119 mg, fondant sur un grand intervalle de température à partir de 135° .

18-nor D-homo androsta-pentaène-3,5,13,15,17(17a) VIII :

285 mg de VII ($F = 202-205^\circ$) sont chauffés à reflux pendant 2 heures dans 35 cm^3 d'éthanol en présence de $1,15\text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique concentré. Après refroidissement, de belles aiguilles cristallisent, qu'on essore : 195 mg, $F = 133-134^\circ$.

Par concentration des eaux-mères on essore encore 43 mg de produit, $F = 130-133^\circ$.

Le 1er jet est recristallisé dans 5 cm^3 de méthoxy-éthanol ; on recueille 115 mg de plaquettes brillantes, $F = 133,5-134^\circ$; $[\alpha]^{21} = -484^\circ$, $\pm 3^\circ$. U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 235\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,38$) ; $\lambda_{\text{max}} = 227\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,41$).

Analyse	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}$ (278,42)	Calc. % :	C 90,6	H 9,4
		Tr.	90,5	9,6

Acétoxy-3 β diméthyl-17,17a D-homo androsta-pentaène-3,5,13,15,17,17a) V :

Une solution d'1 g de IV dans 10 cm^3 de chlorure d'acétyle et 10 cm^3 d'anhydride acétique est chauffée à 100° au bain d'huile, sous azote, pendant 7 heures, puis laissée à la température ordinaire pendant 12 heures. Après évaporation à sec de la solution, sous vide, le résidu cristallin est recristallisé dans 20 cm^3 de méthoxy-éthanol ; on essore 0,795 g, $F_w = 141-145^\circ$, puis 0,209 g, $F_w = 136-138^\circ$, par dilution à l'eau. On recristallise 300 mg ($F = 141-145^\circ$) pour analyse dans 12 cm^3 d'éthanol : 280 mg, $F_w = 144,5-145,5^\circ$; $[\alpha]^{17} = -400^\circ \pm 10^\circ$.

Analyse	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (336,45)	- Calc. % :	C 82,1	H 8,4
		Tr.	82,0	8,5

Hydroxy-3 β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo androsta-tétraène-5, 13, 15, 17 (17a) IIa (à partir de V).

Une solution de 600 mg de V dans 80 cm³ d'éthanol distillé, refroidie au bain de glace à 5° est versée dans une solution de 2 g de borohydrure de potassium dans 50 cm³ d'éthanol à 70 %, maintenue au bain de glace à 5°, après 20 minutes le produit cristallisant au sein de la solution, on ajoute encore 20 cm³ d'éthanol. On laisse la solution pendant deux heures au bain de glace et on le porte ensuite progressivement à l'ébullition : le dégagement gazeux devient très abondant ; on ajoute alors 25 cm³ de soude 10 %, et on laisse la solution au repos jusqu'à la fin du dégagement gazeux ; après une évaporation d'une grande partie d'éthanol au bain marie sous vide, il se produit une cristallisation ; on dilue à l'eau et on essore 522 mg de produit cristallisé F = 174°. Par recristallisation dans 12 cm³ de méthanol (filtration), on essore 317 mg de belles aiguilles F_m = 175-178°, [α]¹⁷ = - 285° ± 7° (après désolvatation). Pas de dépression avec un échantillon de IIa obtenue précédemment : Spectre I.R. identique.

Dihydroxy-3 β ,17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane Xa :

Préparé par la méthode a) ; à partir de 9,8 g d'isoandrosterone XVa, on obtient 10,1 g de Xa, F = 263-264° [[7] indique F = 255-257°].

Acétoxy-3 β hydroxy-17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane Xb :

A partir d'une solution d'1 g de dérivé éthylnylé Xa dans 15 cm³ de pyridine et 15 cm³ d'anhydride acétique, on recueille 951 mg de cristaux en aiguilles : F = 204-206° [[7] indique F = 205-207°].

Dihydroxy-3 β ,17 β propynyl-17 α (5 α) androstane XVIIIa :

Préparé par la méthode b). A partir de 10 g d'isoandrosterone, on obtient 4,6 g de XVIIIa, F_m = 148-150° et 2,38 g de XVIIIb, F_m = 176-178°, à côté de 3,95 g d'isoandrosterone qui n'a pas réagi ; [[20] indique F > 150°].

Hydroxy-17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane XIII :

Préparé par la méthode a) ; à partir de 10 g de céto-17 (5 α) androstane [9], on obtient 9,3 g de XIII, F = 153-155°, [α] = - 36°, [[8] indique F = 155-157° ; [α]²⁰ = - 34,8°].

Hydroxy-3 β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5 α) androsta-triène-13,15,17 (17a) XIa :

1,37 g de dihydroxy-3 β ,17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane Xa sont traités à l'ébullition pendant 45 minutes par 20 cm³ d'acide formique et 65 mg d'acide p-toluène sulfonique. Après extraction à l'éther, on obtient 1,23 g de produit solide jaunâtre souillé d'une résine (F = 146°) qu'on saponifie par 2 cm³ de soude concentrée dans 20 cm³ d'éthanol, au reflux pendant 1/2 heure. Par addition de 5 cm³ d'eau dans la solution éthanolique chaude, de fines aiguilles jaunes cristallisent : 713 mg ; F = 186-187° (après désolvatation). Un échantillon de 113 mg recristallisé dans 4,5 cm³ d'éthanol fournit 83 mg d'aiguilles brillantes, légèrement jaunes, solvatées qui sont séchées à l'étuve à 140° jusqu'à poids constant. La perte de poids correspond à 1/2 mole d'éthanol de solvation ; F = 189-190° ; [α]²⁰ = - 74° ± 4°. U.V. : $\lambda_{\pi\alpha\alpha}$ = 267 m μ (log ϵ = 2,55).

Analyse	C ₂₁ H ₃₀ O (298,45)	- Calc. % :	C 84,5	H 10,1
		Tr.	84,6	10,0

Les eaux-mères du produit F = 186-187°, extraites à l'éther, fournissent par évaporation du solvant 406 mg de résine jaune qui est dissoute dans le benzène et filtrée sur 10 g d'alumine ; après élimination d'une fraction résineuse éluee dans le benzène, on recueille par élution dans 250 cm³ d'éther suivie de cristallisation dans le méthanol aqueux, 98 mg de fines aiguilles, F = 179-185° ; par recristallisation dans 3 cm³ d'éthanol, on obtient 77 mg de longues aiguilles brillantes solvatées, F = 190°. Rendement total : 60 %.

Formoxy-3β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5α) androsta-triène-13,15,17 (17a) XIc :

1) A partir du dihydroxy-3β,17β éthyryl-17α (5α) androstane Xa. 6 g de Xa sont traités par l'acide formique comme précédemment. Après refroidissement de la solution, on jette dans l'eau et extrait par très peu d'éther. Le formiate qui cristallise est essoré, et lavé sur filtre à l'eau et à l'éther : 1,55 g d'aiguilles jaunes, F = 144-148°. Après recristallisation dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle, on obtient 0,85 g, F = 156° ; $[\alpha]_D^{19} = -75^\circ \pm 3^\circ$.

Analyse	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ (326,48)	- Calc. % :	C 80,9	H 9,3
		Tr.	80,8	9,4

Le filtrat étheré et les eaux-mères de recristallisation réunis sont évaporés à sec et le résidu saponifié pour donner, après filtration sur alumine, 2,25 g d'alcool XIa, F = 187-188°.

2) A partir du formoxy-3β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo androsta-tétraène-5,13,15,17(17a) IIc. 200 mg de IIc dissous dans 5 cm³ de dioxanne anhydre, sont hydrogénés en présence de 100 mg de palladium sur charbon à 5 %. Le produit fixe une mole d'hydrogène (16 cm³) en 7 heures ; la solution est essorée et le charbon lavé abondamment sur filtre au dioxanne. Par évaporation du solvant on recueille 193 mg, F = 153-155°. Par recristallisation dans 4,5 cm³ d'acétone on obtient 134 mg d'aiguilles trapues, F = 155,155,5°, puis 33 mg, F = 153,5-155°. (Pas de dépression de point de fusion avec l'échantillon obtenu précédemment).

Acétoxy-3β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5α) androsta-triène-13,15,17 (17a) XIb :

1) A partir de l'hydroxy-3β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5α) androstatriène-13,15,17(17a) XIa. Une solution de 192 mg de XIa dans 3 cm³ de pyridine et 3 cm³ d'anhydride acétique est portée au bain marie bouillant pendant 1/2 heure ; par addition d'eau dans la solution, on essore 210 mg de produit, F = 155° ; par recristallisation dans l'éthanol on obtient 162 mg de fines aiguilles, F = 155-157°, $[\alpha]_D^{19,5} = -68^\circ \pm 4^\circ$. I.R. : bandes à 1750 cm⁻¹ (-CO) et 1250 cm⁻¹ (acétate). U.V. : $\lambda_{max} = 267 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 2,52$).

Analyse	C ₂₃ H ₃₂ O ₂ (340,49)	- Calc. % :	C 81,1	H 9,5
		Tr.	81,0	9,5

2) A partir de l'acétoxy-3β hydroxy-17β éthyryl-17α (5α) androstane Xb. 350 mg de Xb sont mis en suspension dans 10 cm³ d'acide formique en présence de 30 mg d'acide p-toluène sulfonique. Par agitation, l'éthyrylcarbinol entre lentement en solution, et il apparaît une coloration jaune-orangée. On laisse au repos à la température ordinaire pendant 48 heures. On peut alors essorer le produit qui a cristallisé : 205 mg, F = 155-157° (Rendement 61 %), ne donnant pas de dépression avec l'échantillon précédent.

Diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5α) androsta-triène-13,15,17(17a) XIV :

1) A partir de l'hydroxy-17β éthynyl-17α(5α) androstane XIII. 9,2 g de XIII sont traités comme pour l'obtention de XIa. On peut essorer directement le produit cristallisé du milieu réactionnel refroidi ; après lavage sur filtre par 15 cm³ d'acétate d'éthyle, on recueille 4,82 g de fines aiguilles, F = 153-155° (Rendement 56 %). Un échantillon sublimé sous 12 mm à 130-140° fond F = 155-156° ; [α]²² = - 73° ; U.V. : λ_{max} = 268 mμ (log ε = 2,53).

Analyse C₂₁H₃₀ (282,47) - Calc. % : C 89,3 H 10,7
89,1 10,9

2) A partir de l'hydroxy-3β diméthyl-17,17a D-homo (5α) androsta-triène-13,15,17(17a) XIa.

a) Oxo-3 diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5α) androsta-triène-13,15,17(17a) XII :

Dans une solution de 5,2 g de XIa dans 50 cm³ d'acétone (distillée sur Mn O₄ K) on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 5,7 cm³ de réactif standard d'acide chromique (solution de 26,72 g de Cr O₃ dans 23 cm³ d'acide sulfurique concentré, rajustée par l'eau à 100 cm³). L'opération est exécutée à 10-15° et dure 5 mn. On jette dans 3 litres d'eau, essore le précipité qu'on lave à l'eau : 5,1 g de produit F = 180-183°. Par recristallisation dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle on obtient 3,95 g de fines aiguilles, F = 184-185° ; [α] = - 52° : I.R. : bande à 1720 cm⁻¹ (cétone) ; U.V. : λ_{max} = 267 mμ (log ε = 2,54). Des eaux-mères concentrées on isole encore 0,72 g, F = 183-185°.

Analyse C₂₁H₂₈O (296,45) - Calc. % : C 85,1 H 9,5
Tr. 84,8 9,7

b) 0,5 g de XV, 0,75 g de soude en pastilles, 1,25 cm³ d'hydrate d'hydrazine et 8 cm³ de diéthylène glycol sont chauffés au reflux, au bain métallique, pendant 2,5 heures. On enlève alors le réfrigérant, élève la température à 190-195° et prolonge le chauffage pendant 2,5 heures (le dégagement gazeux est alors terminé). Après refroidissement on dilue à l'eau, et essore le précipité qu'on lave à l'eau : 0,415 g de produit F = 153-154°. Par recristallisation dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, on recueille 260 mg de fines aiguilles, F = 155-156°, ne donnant pas de dépression avec un échantillon obtenu précédemment.

Dinitro-15,16 diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5α) androsta-triène-13,15,17(17a) :

On ajoute à une solution hétérogène de 564 mg de carbure XIV (2 mM) dans 6 cm³ de chloroforme et 3 cm³ d'acide sulfurique concentré refroidie au bain de glace, et sous agitation magnétique, 0,3 cm³ d'acide nitrique fumant ; le milieu réactionnel devient rouge-brun ; on continue l'agitation pendant 5 minutes, puis on décante la solution chloroformique d'une résine qu'on lave abondamment au chloroforme ; la phase organique, lavée au carbonate de sodium à 10 % puis à l'eau jusqu'à neutralité est séchée sur chlorure de calcium ; l'évaporation du solvant laisse une huile jaune qui cristallise par addition de 2 cm³ d'acide acétique ; on essore 231 mg de cristaux légèrement jaunes, qu'on chromatographie sur une colonne de 7 g d'alumine préparée avec du cyclohexane-benzène 4:1.

Fractions	Solvant	Volume	Poids mg	F
0	cyclohexane-benzène	10 cm ³	1	
1	" 4 : 1 "	"	47	
2	" "	"	91	200-206°
3	" "	"	56	218°
4	" "	"	18	223°
5	" "	"	2	

Les fractions 3 et 4 dissoutes dans 4 cm³ d'acide acétique laissent cristalliser de longues aiguilles trapues : 65 mg, F = 225-226°, $[\alpha]^{22} = -963^\circ \pm 11^\circ$ (C = 0,2 %) ; U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 255 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 3,7$) ; le produit jaunit à la lumière.

Analyse C₂₁H₂₈N₂O₄ (372,45) - Calc. % : C 67,7 H 7,6 N 7,5
Tr. 67,6 7,6 7,4

Les fractions 1 et 2 dissoutes dans le cyclohexane sont de nouveau chromatographiées sur 4,5 g d'alumine ; on élimine les fractions éluées par le cyclohexane-benzène 19:1, tandis que les fractions éluées par le cyclohexane-benzène 19 : 6, recristallisées dans l'acide acétique, fournissent encore 21 mg de dérivés dinitré, F = 223-226°.

Oxo-3 diméthyl-17,17a 18,19-binor D-homo androsta-tétraène-4, 13, 15, 17 (17a) XXI :

1 g de 19-Nor éthylnyltestostérone XX est traité dans les conditions habituelles. Du milieu réactionnel étendu d'eau, on essore 792 mg de produit brut (lavé sur filtre à l'alcool) qu'on recristallise dans 4 cm³ de méthoxy-éthanol-cyclohexane 1:1 : 460 mg, F = 180-182°. Par extraction des eaux-mères, on recueille 441 mg d'huile qu'on chromatographie sur 30 g d'alumine. L'élution au benzène fournit 4 fractions incristallisables, ou fondant bas, puis 114 mg, F = 173-190°. On réunit ce produit aux 460 mg obtenus précédemment et on chromatographie de nouveau sur 30 g d'alumine. Après élimination de 3 fractions incristallisables éluées au cyclohexane-benzène 1:1, on recueille, dans le benzène, 496 mg, F = 175-190°, qu'on recristallise dans 5 cm³ de méthoxy-éthanol : 365 mg, F = 188-189°. (Rendement 39 %) ; $[\alpha]^{19} = -73^\circ \pm 8^\circ$ (C = 0,56 %). Un échantillon est recristallisé dans l'éthanol : F = 189-190°.

Analyse C₂₀H₂₄O (280,39) - Calc. % : C 85,7 H 8,6
Tr. 85,5 8,7

Hydroxy-3 β méthyl-17 éthyl-17a 18-nor D-homo (5 α) androsta-triène-13,15, 17(17a) XIXa⁽¹⁾.

1,677 g d'acétoxy-3 β hydroxy-17 β propynyl-17 α (5 α) androstane XVIIIb sont traités dans les conditions habituelles pour fournir après extraction à l'éther, 1,6 g de résine brune qui est directement saponifiée par 2 cm³ de soude concentrée dans 25 cm³ de méthanol à l'ébullition pendant 1/2 heure. Après extraction, on chromatographie le résidu dissous dans le benzène sur 30 g d'alumine. Les fractions éluées dans le benzène sont incristallisables; celles qui sont éluées dans le benzène-éther 5 : 1 sont recristallisées dans le méthanol et fournissent 306 mg, F = 173-175°, puis 53 mg, F = 171-172°.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] - a) J. WESTPHAL - Ber. (1937) 70, 2128.
b) B. BELLEAU et T.F. GALLAGHER - J. amer. chem. Soc. (1951), 73, 4458.
- [2] - A. BUTENANDT et A. HEUSNER - Ber. (1938) 71, 198.
- [3] - H. DANNENBERG - Abhandl. preuss. Akad. Wiss. (1939), 21, 3.
- [4] - H.E. STAVELY - J. amer. chem. Soc. (1939) 61, 79.
- [5] - A.M. GIROUD - Thèse 3e cycle, Fac. Sc. Paris, 1962, p. 10.
- [6] - L. MAMLOK, A.M. GIROUD et J. JACQUES - Bull. Soc. chim. (1961), 1806.
- [7] - T. REICHSTEIN et C. MEYSTRE - Helv. chim. Acta (1939) 22, 731.
- [8] - C. DJERASSI, R. YASHIN et G. ROSENKRANZ - J. amer. chem. Soc. (1950) 72, 5750.
- [9] - L. MAMLOK et J. JACQUES - Bull. Soc. chim. (1960), 484.
- [10] - C. DJERASSI, R.R. ENGLE et A. BOWERS - J. org. Chem. (1956), 21, 1547.
- [11] - HUANG-MINLON - J. amer. chem. Soc. (1946), 68, 2487.
- [12] - R.A. FRIEDEL et M. ORCHIN - Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds, John Wiley and Sons Ed. New-york. Spectre n° 199 et et spectre n° 215.
- [13] - R.A. FRIEDEL et M. ORCHIN - Ultraviolet Spectra of Aromatic compounds, John Wiley and Sons Ed. New-York. Spectres n° 7 et 10.
- [14] - R.A. FRIEDEL et M. ORCHIN - Ultraviolet Spectra of Aromatic compounds, John Wiley and Sons Ed. New-York. Spectre n° 16.
- [15] - W.G. BROWN et H. REAGAN - J. amer. chem. Soc., (1947), 69, 1032.

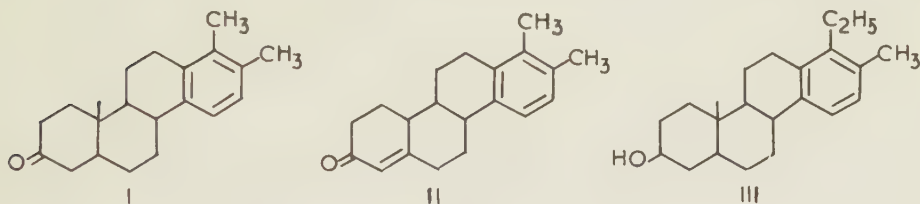
(1) Ce composé a été obtenu par A.M. Giroud, par saponification du dérivé formylé en 3 correspondant XIXb, dont elle a également décrit la préparation dans sa thèse de 3e cycle [5]. Nous en décrirons seulement l'isolement à partir de l'acétylénique.

- [16] - R.N. JONES et C. SANDORFY - Infrared and Raman spectrometry applications, in Chemical applications of Spectroscopy, Arnolds Weissberger Ed. (1956), Vol. IX, p. 391.
- [17] - S.F.D. ORR et H.W. THOMPSON - J. chem. Soc. (1950), 218.
- [18] - I. SCHEER, W.R. NES et P.B. SMELTZER - J. amer. chem. Soc. (1955), 77, 3300.
- [19] - P.J. LAUNER et D.A. Mc CAULAY - Anal. Chem. (1951) 23, 1875.
- [20] - R.O. CLINTON, A.J. MANSON, F.W. STONNER, H.C. NEUMANN, R.G. CHRISTIANSEN, R.L. CLARKE, J.H. ACKERMAN, D.F. PAGE, J.W. DEAN, V.W. DICKINSON, C. CARAHATEAS - J. amer. chem. Soc. (1961), 83, 1478.
- [21] - M. DVOLAITZKY et J. JACQUES - Tetrahedron Letters (1959), 21, 10.

CHAPITRE II

AROMATISATION COMPLÈTE DES STÉROIDES D-AROMATIQUES : SYNTHÈSE TOTALE DES CHRYSÈNES OBTENUS

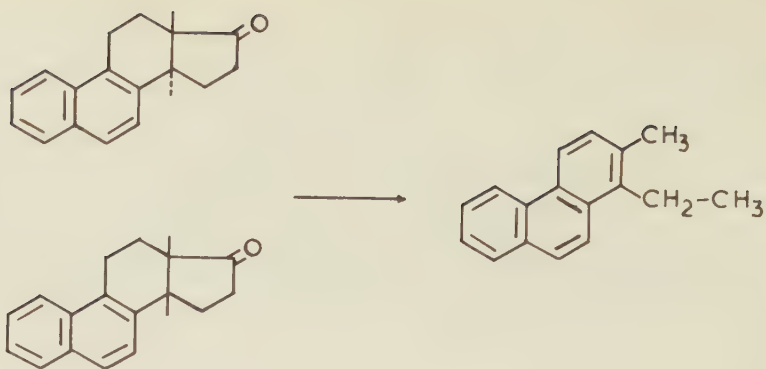
Nous venons de voir que les composés précédemment préparés ont été reliés chimiquement entre eux, excepté ceux qui proviennent de la 19-nor éthynyltestostérone et du propynylandrostane diol. Pour établir de façon définitive la structure de tous les composés de la série, il suffisait donc de déterminer celle de trois d'entre eux. C'est ce que nous avons fait, dans le présent chapitre, où nous décrirons d'une part l'obtention des alkyl-chrysènes qui dérivent des composés I⁽¹⁾, II et III par aromatisation totale et d'autre part, la préparation de ces chrysènes par une synthèse totale univoque.



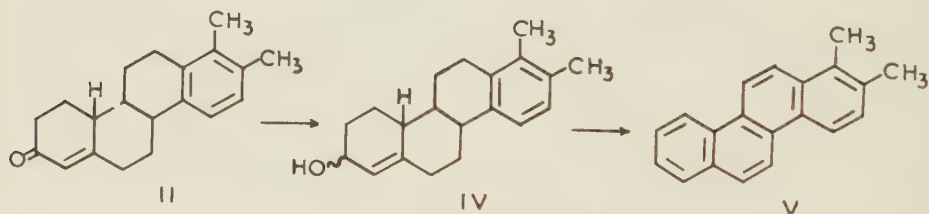
I - OBTENTION DES ALKYL-CHRYSENES A PARTIR DES COMPOSES D-AROMATIQUES -

Bachmann et Dreiding en 1950 [1] ont décrit la formation de dérivés phénanthréniques, à partir de stéroïdes 17-cétoniques possédant déjà un ou deux noyaux aromatiques, par chauffage avec le palladium sur noir à 350° pendant 1/2 heure. Traitée dans ces conditions, la désoxy-équilénine ou isoéquilénine par exemple, sont transformées en éthyl-1 méthyl-2 phénanthrène.

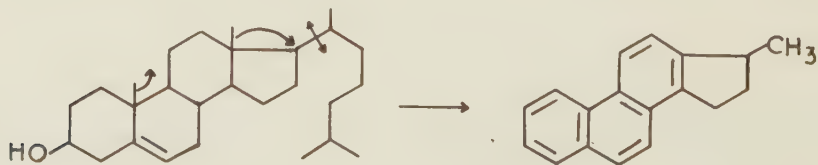
(1) Le choix du composé I plutôt que tout autre qui lui est relié chimiquement n'a pas un caractère délibéré; il s'est trouvé que nous disposions d'une quantité suffisante de ce produit lors de nos essais d'aromatisation.



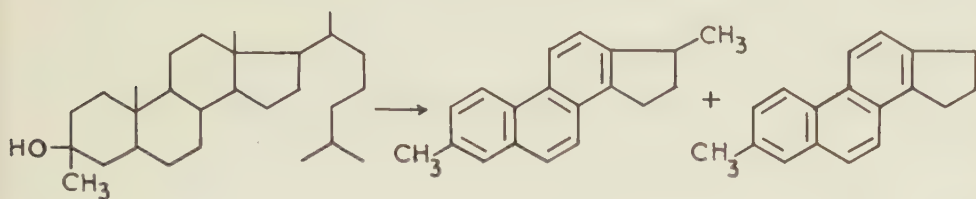
Nous avons utilisé cette méthode d'aromatisation pour préparer un dérivé chrysénique à partir d'un composé D-aromatique. Nos premiers essais ont porté sur le composé II ; l'absence du méthyle angulaire 19, qui risquait de compliquer la déshydrogénation, par sa migration possible, nous a dicté ce choix. Nous avons, préalablement à l'aromatisation, réduit la fonction cétone en 3 par le borohydrure de potassium. Le produit réduit brut (IV) a été chauffé à 350° pendant une heure, en présence de palladium sur charbon. Par sublimation, nous avons isolé un carbure dont le spectre U.V. est caractéristique d'un dérivé chrysénique ($\lambda_{\max} = 2706 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 5,08$) [2]. Nous l'avons identifié au diméthyl-1,2 chrysène V, synthétisé d'une part par Ansell et coll. [3], et préparé par nous même d'autre part (voir plus loin).



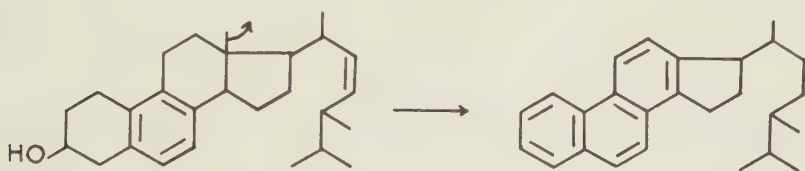
Le cas des composés I et III était plus délicat en raison de la présence du méthyle 19. Cependant, il est connu que lorsqu'il existe un méthyle à la jonction de deux cycles, la déshydrogénation se fait parfois avec migration du méthyle, mais le plus souvent provoque son expulsion ; ainsi, dans la déshydrogénation du cholestérol par le sélénium, l'un des carbures obtenus, l'hydrocarbure de Diels [4], résulte de l'expulsion du méthyle 19, et de la migration du méthyle 18 de la position 13 à la position 17.



De même, en chauffant pendant plusieurs heures à 350° en présence de sélénium, du méthyl-3 cholestanol ou du méthyl-3 cholestène-2, Kon et Woolmann [5] isolent un carbure apparenté à l'hydrocarbure de Diels, et un deuxième carbure, dans lequel les deux méthyles angulaires ont disparu :

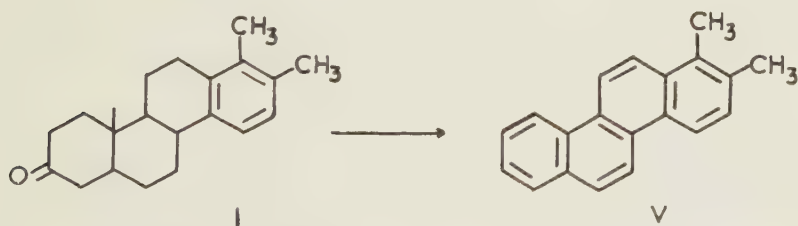


On trouve aussi un certain nombre d'exemples d'expulsion du méthyle angulaire, dans les déshydrogénations par le palladium sur charbon : le néoergostérol chauffé à 300° pendant 6 heures en présence de palladium, se transforme, entre autre, en composé phénanthrénique dans lequel le méthyle 18 a disparu [6].

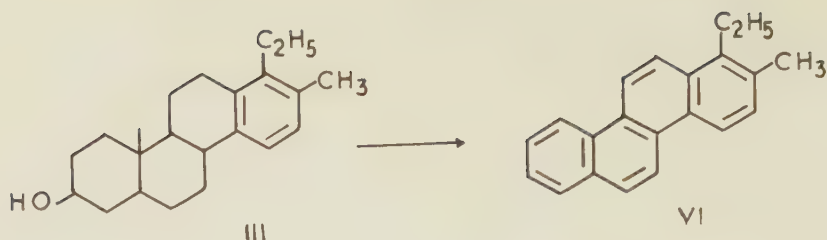


Nous avons donc toute raison de penser que l'expulsion du méthyle 19 se produirait également dans la déshydrogénation énergique des composés I et III, conduisant respectivement au diméthyl-chrysène V déjà obtenu à partir de II, et à un méthyl,éthyl-chrysène VI.

Traité par le palladium sur charbon à 350°, le composé I nous a effectivement fourni, bien qu'avec un rendement plus faible que précédemment, le diméthylchrysène V :



Dans les mêmes conditions, le composé III conduit, avec un très faible rendement à l'éthyl-1 méthyl-2 chrysène VI, en tout point identique à celui obtenu par synthèse (voir plus loin)



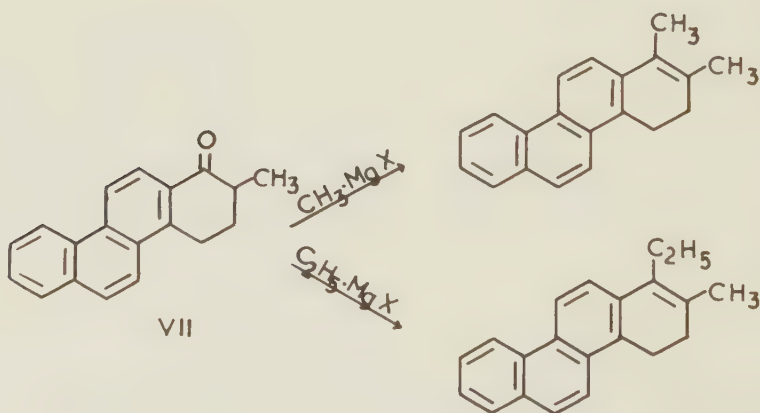
L'obtention du chrysène VI par déshydrogénation totale de III fixe les positions respectives des groupements éthyle et méthyle substituant le noyau D.

II - SYNTHÈSE DES DIMETHYL-1,2 ET ETHYL-1 METHYL-2 CHRYSÈNES

A partir des seules données que nous possédions déjà concernant la structure des composés D-aromatiques obtenus, nous ne pouvions choisir de préparer un diméthyl-1,2 chrysène plutôt que les diméthyl-3,4 ou 1,4 chrysènes. C'est en nous basant sur l'étude du mécanisme de la déshydrogenation aromatisante, et sur celle des spectres de résonance magnétique nucléaire des produits qui en résultent, études qui font l'objet de chapitres suivants, que nous avons d'abord entrepris la synthèse du chrysène V.

Parmi les nombreuses méthodes connues de synthèse des chrysènes (Voir Elsevier's [7]), nous en avons exploré deux qui nous paraissaient facilement utilisables à la préparation du diméthyl-1,2 chrysène.

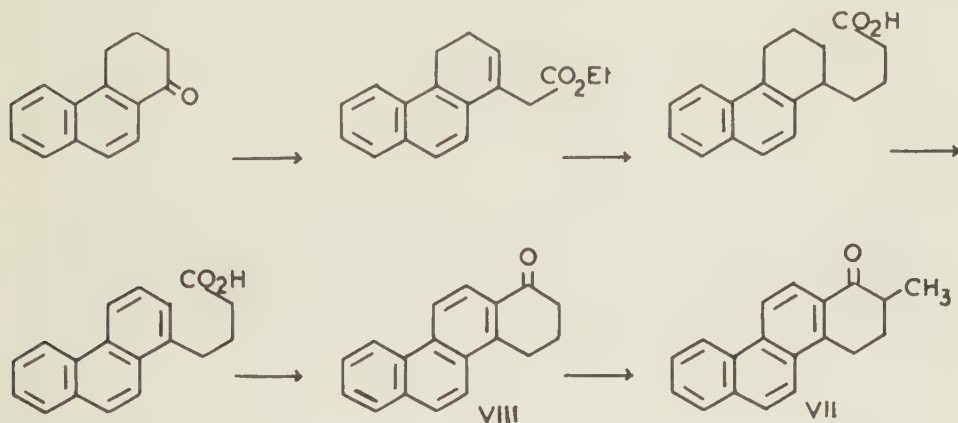
1) La première consistait à reprendre la synthèse du méthyl-2 chrysène selon Bachmann et coll. [7], qui comportait la préparation de la méthylchrysénone VII ; cet intermédiaire présentait pour nous l'avantage de fournir à volonté, soit le diméthyl-1,2 chrysène par action sur la cétone VII du dérivé magnésien d'un halogénure de méthyle, soit l'éthyl-1 méthyl-2 chrysène par action du magnésien d'un halogénure d'éthyle.



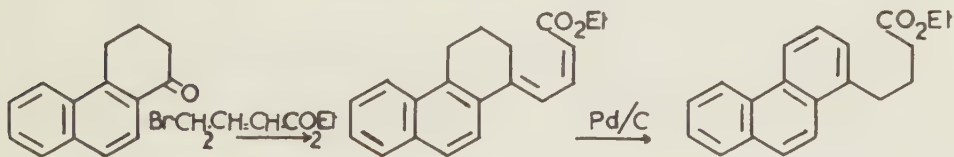
C'est cette méthode qu'ont utilisée Ansell et coll. [3], qui avaient en leur possession la cétone de Bachmann VII, pour préparer le diméthyl-1,2 chrysène dont ils ont publié la synthèse, notre travail étant en cours.

Il nous fallait, pour notre part, préparer cette chrysénone à partir de la phénanthrone-1.

Le procédé classique [9] consiste à condenser sur cette dernière, le bromacétate d'éthyle, en réaction de Réformatski ; l'allongement de la chaîne par synthèse malonique, la déshydrogénation et la cyclisation, fournit la chrysénone VIII : la méthylation en α donne alors lieu, en 4 étapes, à la chrysénone VII cherchée.

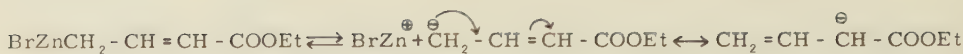


Nous avons d'abord pensé pouvoir supprimer trois étapes, dans ce mode de préparation, en condensant à la phénanthrone, au lieu du bromacétate, le bromocrotonate d'éthyle ; l'ester insaturé obtenu, chauffé en présence de palladium sur charbon devait nous fournir directement l'ester de l'acide phénanthrénique précurseur de la chrysénone VIII.



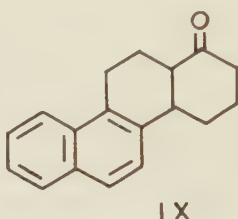
Ces réactions ont été utilisées par Stork [10] pour préparer la méthoxy-7 phénanthrone-1 à partir de la méthoxy-6 α -tétralone.

Nous n'avons cependant pas obtenu, en quantité appréciable, et dans un état de pureté suffisant, le produit normal de la condensation de Réformatski. Il est d'ailleurs connu [11] qu'il se forme généralement, outre le produit normal, un hydroxy-ester isomère, tous deux résultant de la mésomérie de l'ion crotonate.

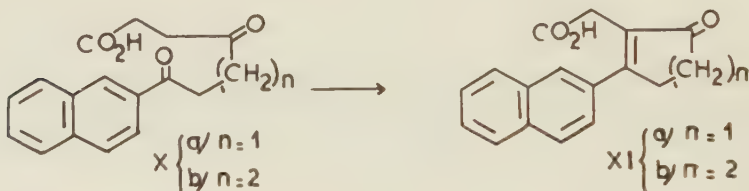


Nous avons alors abandonné cette possibilité en raison du trop grand nombre d'étapes nécessaires pour préparer la chrysénone VII.

2) Nous nous sommes alors tourné vers une série de réactions analogues à celles qu'utilisent Nasipuri et coll. [12] pour obtenir le méthyl-1 chrysène, par l'intermédiaire de la chrysénone IX :

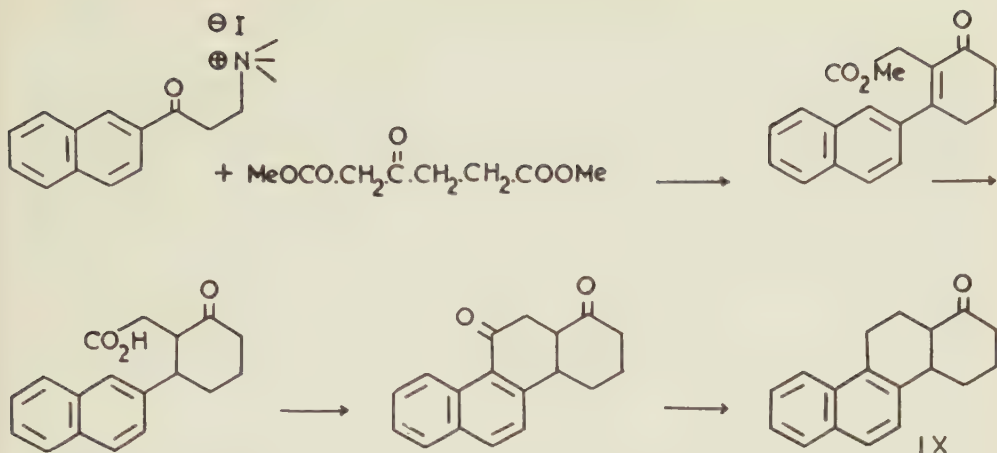


Ces réactions sont elles-mêmes adaptées d'une méthode générale de synthèse des dérivés du cyclopenténophénanthrène, décrite par Robinson [13]. La méthode consiste à préparer un dicéto-acide Xa qui peut être facilement transformé par crotonisation interne en céto-acide XIa, précurseur des dérivés du cyclopenténophénanthrène :



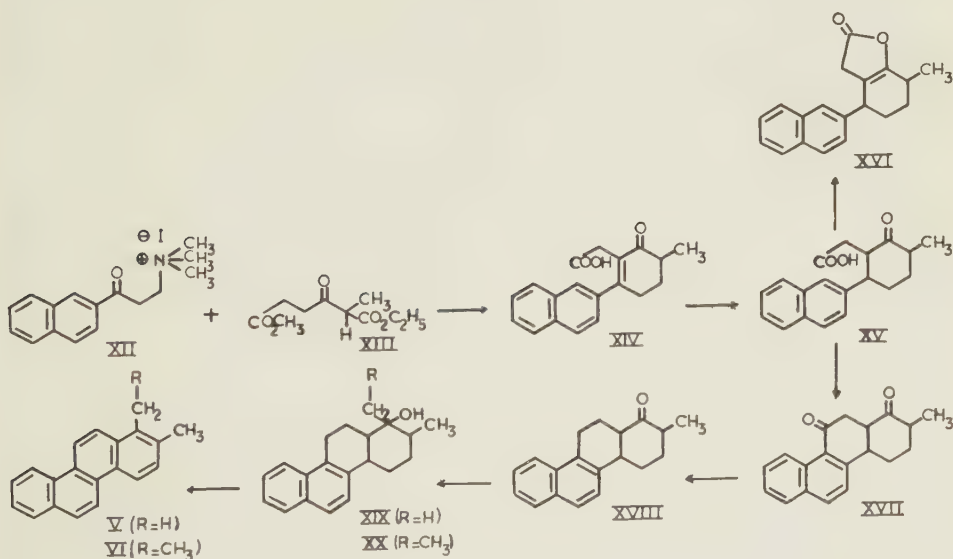
L'originalité du procédé utilisé par Nasipuri et coll. réside dans l'obtention d'un dicéto-acide Xb, homologue supérieur du précédent, transformable de la même façon que précédemment en céto-acide XIb possédant déjà trois cycles hexagonaux et dont la cyclisation permet d'obtenir, dans ce cas, des dérivés du chrysène.

La base de départ de Nasipuri et coll. est l'acétyl-2 naphthalène dont ils condensent l'iodométhylate de la base de Mannich sur le céto-adipate de méthyle, en réaction de Michael. Ils obtiennent ainsi, en une étape, l'ester méthylique de l'acide [β -naphtyl] -2 oxo-6 cyclohexène-1 yl acétique XIb, avec un rendement d'environ 30 %. L'acide correspondant est hydrogéné, cyclisé et la dicétone obtenue fournit la chrysénone IX par hydrogénolyse.



En condensant sur l'iodométhylate de la base de Mannich de l'acétylnaphtalène, non pas l'oxo-3 adipate de méthyle, mais le dérivé méthylé en 2 de l'oxo-3 adipate de méthyle, éthyle, nous avons obtenu, par la même suite de réactions, la méthylchrysénone XVIII, à partir de laquelle nous avons pu préparer à volonté le diméthyl ou l'éthylméthylchrysène cherchés(1).

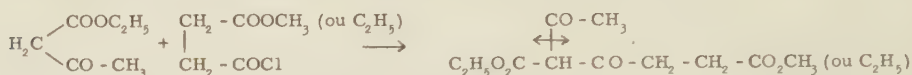
Tableau I



(1) Cette synthèse a fait l'objet d'une note préliminaire au Bulletin de la Société chimique de France [14].

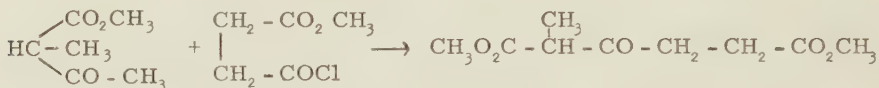
Nous nous sommes heurtés à une première difficulté lors de la préparation de l'oxo-3 méthyl-2 adipate de méthyle, éthyle.

La préparation de l'oxo-3 adipate a déjà donné lieu à de nombreuses mises au point ; celle de Viscontini et coll. [15], en 1954 décrit les meilleurs rendements en esters diéthylique et éthylméthyle, à partir de l'acétyl-acétate d'éthyle et du monochlorure d'acide succinique monoester en présence d'éthylate de magnésium, et coupure de l'acétyl-oxo-adipate obtenu par l'ammoniac à 0° :



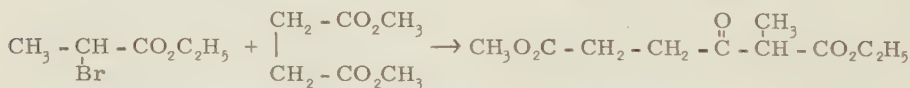
Par contre, il n'en est pas de même pour le dérivé méthylé en 2 correspondant.

Robinson et Seijo en 1941 [16] ont décrit le méthyl-2 oxo-3 adipate diméthylque préparé à partir du chlorosuccinate de monométhyle et du dérivé sodé de l' α -méthyl α -acétylacétate de méthyle et Cardwell [17], en 1949 a repris l'étude de cette réaction :



Nous avons nous-même effectué cette opération, en partant d' α -méthyl acétylacétate d'éthyle que nous avons préparé selon Folkers et Adkins [18], et dont nous avons obtenu une analyse correcte. Cependant la condensation de cet α -méthyl acétylacétate sur le monochlorure de succinate de Me ne nous a pas permis d'obtenir l'acétyl-2 méthyl-2 oxo-3 adipate correspondant. Nous avons selon toute vraisemblance, eu, entre les mains, non pas le dérivé mono-méthylé de l'acétylacétate d'éthyle pur, mais un mélange de produit de départ et de dérivé diméthylé.

Nous nous sommes alors adressé pour préparer le méthyl-céto-adipate XIII à une méthode alors inédite. Lapin et Horeau [19] ont constaté, dans une étude consacrée à l'action des esters α -bromé sur les diesters, que l' α -bromo propionate d'éthyle donnait lieu à la condensation de Réformatszki en présence de Mg ou de Zn sur une seule fonction ester du succinate de méthyle pour fournir directement le méthyl-2 oxo-3 adipate de méthyle, éthyle, avec un rendement de 22 % ; si l'on considère l'accessibilité des matières premières utilisées, ce rendement est parfaitement acceptable.



Par action de l'iodométhylate de la base de Mannich de l'acétyl naphtalène, brut (XII), sur le céto adipate obtenu précédemment en présence d'éthylate de potassium, puis saponification par la potasse aqueuse, on obtient l'acide (β -naphtyl)-2 méthyl-5 oxo-6 cyclohexène-1 yl acétique XIV avec un rendement supérieur à 50 %. (Voir tableau I).

L'acide XIV est hydrogéné par le palladium sur charbon à 45-47° et fournit l'acide XV (mélange d'isomères) qui est cyclisé à l'état brut en dicé-

tone XVII. Un échantillon de XV purifié par cristallisation possède une analyse correcte.

Une méthode commode pour cycliser l'acide XV pouvait consister en l'action de l'anhydride trifluoroacétique. Nous n'avons cependant obtenu par ce traitement qu'un produit huileux qui aurait pu être un mélange d'épimères, puisque nous opérions sur l'acide XV non purifié. Ce produit huileux traité par l'acide bromhydrique dans le but d'obtenir l'isomère le plus stable, redonne en fait, une fraction acide que nous n'avons pas spécialement étudiée. L'anhydride trifluoroacétique ne provoque donc pas la cyclisation attendue, mais vraisemblablement la formation d'une lactone d'énol XVI, instable en milieu acide, ce qui est confirmé par son spectre I.R.

Nous sommes donc revenu à la méthode classique de cyclisation par l'acide polyphosphorique et avons obtenu la dicétone XVII avec un rendement de 45 %.

L'hydrogénolyse de la dicétone XVII en chrysénone XVIII a été réalisée à 45-50° par le Pd/C dans l'acide acétique, en présence d'un peu d'acide perchlorique, avec un rendement de 66 %.

L'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la chrysénone XVIII, suivie d'une aromatisation par le Pd/C à 350° sous azote nous a fourni le diméthyl-1,2 chrysène V que nous avons pu identifier par ses constantes physiques et celles de son trinitrobenzénate au produit préparé par Ansell⁽¹⁾.

Nous avons de même préparé par action du bromure d'éthylmagnésium sur XVIII, suivie d'aromatisation, l'éthyl-1 méthyl-2 chrysène VI, qui n'était jusqu'alors pas connu et que nous avons identifié au produit provenant de l'aromatisation totale du composé aromatique III. Les spectres U.V. des deux échantillons, superposables, sont représentés sur la figure 1.

Ces résultats nous permettent de conclure que tous les composés dérivant des éthynylcarbinols vrais, sont porteurs de deux groupements méthyle en position 17 et 17a, celui qui résulte de la déshydratation aromatisante du propynylcarbinol possédant un groupement méthyle en 17 et éthyle en 17a.

La structure des stéroïdes précédemment décrits, possédant un noyau D aromatique, est donc complètement élucidée.

(1) Nous remercions vivement le Professeur Ansell qui nous a fourni un échantillon de diméthyl-1,2 chrysène, nous permettant ainsi d'effectuer une comparaison directe.

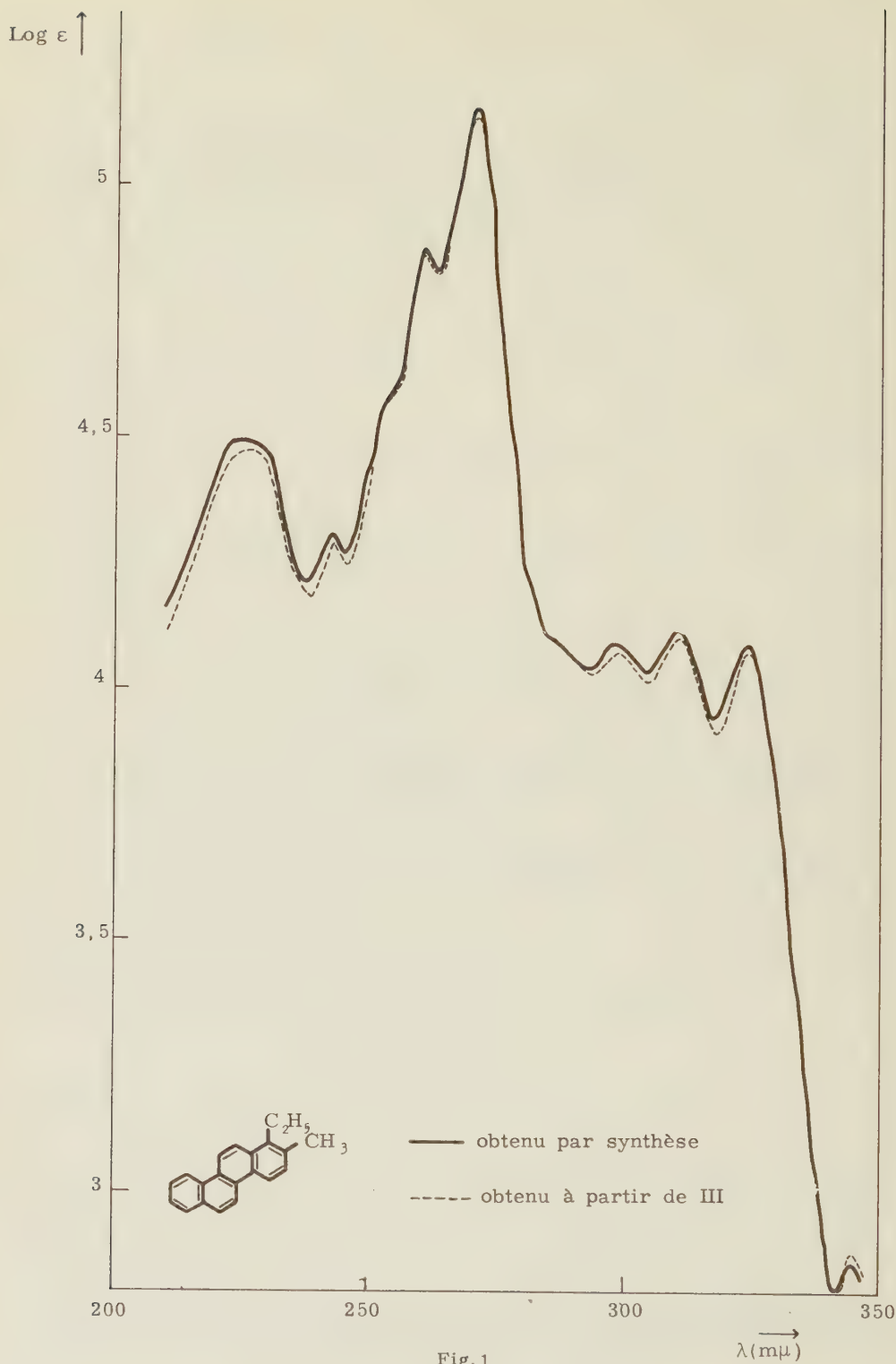


Fig. 1

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Diméthyl-1,2 chrysène V :

a) A partir de l'oxo-3 diméthyl-17,17a 18,19-binor D-homo androstatétraène-4,13,15,17(17a) II.

1) Hydroxy-3 diméthyl-17,17a 18,19-binor D-homo androsta-tétraène-4,13,15,17(17a) (IV)

358 mg de II sont dissous à chaud dans 46 cm³ d'éthanol et la solution refroidie est versée dans une suspension de 90 mg de BH₄K dans 18 cm³ d'éthanol à 80 %. Le milieu réactionnel est laissé une nuit à la température ordinaire, on évapore en partie l'éthanol au bain marie sous vide et on ajoute de l'eau dans la solution chaude. Le précipité formé est extrait à l'éther et après traitements habituels on obtient 357 mg de produit incolore qui est aromatisé tel quel. Il n'y a plus de bande CO visible au spectre I.R.

2) Un mélange intime de 233 mg de IV brut et 233 mg de palladium sur charbon à 5 % est placé dans un tube à essorer surmonté d'un doigt de gant ; on purge l'appareil par un courant d'azote et on porte le tube au bain métallique à 205° ; la température est élevée progressivement à 355° et le chauffage prolongé pendant 1 heure ; on isole ainsi 69 mg de produit sublimé sur le doigt de gant. Le charbon palladié soumis à nouveau à l'action de la chaleur à 350° pendant 1 heure fournit de nouveau 13 mg de cristaux.

Le produit obtenu (81 mg) est dissous dans le benzène et filtré sur 5 g d'alumine : on obtient ainsi 78 mg de V qui se sublime avant de fondre : F_m = 256°. Par recristallisation dans l'éthanol-acétone, on recueille en 2 jets : 57 mg, F_m = 261° ne donnant pas de dépression avec un échantillon fourni par le Professeur Ansell [3]. [[3] indique F = 263-264°]. Spectres U.V. des 2 échantillons, identiques.

b) A partir de l'oxo-3 diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5α) androstatriène 13,15,17(17a) I.

350 mg de I et 350 mg de palladium sur charbon à 5 % sont chauffés au bain métallique à 350° pendant 1/2 heure. On recueille 100 mg de produit cristallisé qui est recristallisé dans 8 cm³ de méthoxy-éthanol ; on essore 32 mg de chrysène, F = 256-258° et 11 mg, F = 252-255°. Il n'y a pas de dépression avec le produit obtenu à partir de II.

c) Par synthèse :

1) Méthyl-1 β-cétoadipate d'éthyle et de méthyle XIII :

Dans un tricol d'un litre muni d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, on met 12 g de magnésium en tournures (0,5

mole) et 1 cm³ d' α -bromopropionate d'éthyle [prélevé sur la quantité totale : 90,5 g (0,5 mole)] dans 25 cm³ de tétrahydrofuranne ; lorsque la réaction a démarré, on ajoute 73 g de succinate de méthyle (0,5 mole) en solution dans 25 cm³ de benzène. La réaction est vive après quelques instants de chauffage. On ajoute alors goutte à goutte la solution de bromopropionate dans 125 cm³ d'éther, en entretenant un léger reflux. Lorsque l'addition est terminée, on chauffe 1/2 heure à reflux. On reprend par une solution saturée de chlorure d'ammonium et on sépare la couche organique qui après traitements habituels fournit un résidu qui est distillé ; une première distillation fournit 26 g, $E_{12} = 130-150^\circ$. Par redistillation, on obtient 23,5 g, $E_{12} = 142-144^\circ$; $n_D^{22} = 1,4415$ (Rendement : 22 %).

2) Acide (β -naphtyl)-2 méthyl-5 oxo-6 cyclohexène-1 yl acétique XIV :

Un mélange de 24,6 g (0,145 mole) de β -naphtyl, méthyl-cétone, 6,52 g de trioxyméthylène, 23,63 g de chlorhydrate de diméthylamine et 1,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré dans 100 cm³ de nitrométhane est chauffé 1 heure à 100°. Le mélange réactionnel est repris à l'eau et à l'éther, et la phase aqueuse est alcalinisée par la potasse, la base de Mannich qui précipite est extraite à l'éther (33,3 g huile brune). Ce produit brut est traité par l'iodure de méthyle selon Nasipuri et coll. [15]. A l'idométhylate obtenu (XII), refroidi, on ajoute une solution de 21,6 g de méthyl-1 β -céto adipate XIII (0,1 mole) dans 30 cm³ de benzène et la solution d'éthylate de potassium, obtenue à partir de 7 g de potassium et 100 cm³ d'éthanol absolu. On agite magnétiquement, sous azote, pendant 2 heures à froid puis 1 heure à reflux. Puis on laisse 2 jours à la température ordinaire. Le mélange réactionnel est décomposé par l'acide sulfurique dilué, et la phase benzénique séparée ; la phase aqueuse est extraite à l'éther, et les deux couches organiques réunies, séchées fournissent, après évaporation du solvant : 50 g d'huile brune épaisse. On saponifie, sous azote par 36 g de potasse en pastilles dans 900 cm³ d'eau, à reflux pendant 6 heures, et extrait à l'éther. La phase aqueuse acidifiée par 100 cm³ d'acide acétique fournit une huile brune qui cristallise : on essore 24,4 g qu'on recristallise dans l'acide acétique : 14,8 g (Rendement : 50 %), $F = 143-145^\circ$.

Analyse	$C_{19}H_{18}O_3$ (294,33)	- Calc. % :	C 77,5	H 6,2
		Tr.	77,3	6,2

Le résidu obtenu par évaporation des eaux-mères de cristallisations est estérifié par 50 cm³ de méthanol à 2,5 % d'HCl ; on obtient, après chromatographie et cristallisation, 1,5 g d'ester correspondant à l'acide précédent (Rendement total : 55 %).

3) Acide (β -naphtyl)-2 méthyl-5 oxo-6 cyclohexyl acétique XV :

14 g de XIV en solution dans 30 cm³ d'alcool, sont hydrogénés en présence de 3 g de palladium sur charbon, 5 %, à 45-47° ; la quantité d'hydrogène théorique est fixée en 7 heures ; après filtration du catalyseur et évaporation de l'alcool, on obtient 14,3 g de produit partiellement cristallisé qui sera cyclisé tel quel. Un des isomère cristallisé peut être séparé par essorage et recristallise dans l'acide acétique : $F_m = 208-210^\circ$;

Analyse	$C_{19}H_{20}O_3$ - (296,35)	- Calc. % :	C 77,0	H 6,8
		Tr.	77,0	6,9

4) Méthyl-2 dioxo-1,11 octahydro-1,2,3,4,4a,11,12,12a chrysène XVII :

10 g d'acide XV brut et 40 cm³ d'acide polyphosphorique sont chauffés au bain d'huile à 70-75° pendant 2 heures, puis laissés 2 heures à la température ordinaire. Par extraction au chloroforme, et lavages de la phase organique à la soude et à l'eau, on recueille 7 g d'un produit partiellement cristallisé. En reprenant par le méthoxy-éthanol, on obtient 1,58 g, F = 186-189° et 1,73 g, F = 175-182°. Un échantillon recristallisé fond : F = 190-191°.

Analyse	C ₁₉ H ₁₈ O ₂ - (278,33)	- Calc. % :	C 82,0	H 6,5
		Tr.	81,9	6,4

Les eaux-mères de cristallisation fournissent par évaporation, un résidu huileux qui est hydrogénolysé tel quel pour fournir 0,63 g de XVIII. (Rendement total en dicétone XVII : 46 %).

5) Méthyl-2 oxo-1 octahydro-1,2,3,4,4a,11,12,12a chrysène XVIII :

3,3 g de produit cristallisé XVII dans 50 cm³ d'acide acétique sont hydrogénolysés en présence de 2 g de palladium sur charbon à 5 % et 2 cm³ d'acide perchlorique à 20 %, à 45-50°. Après filtration du catalyseur on obtient 1,97 g de produit cristallisé, F = 155-165°. (Rendement : 66 %).

Un échantillon est recristallisé dans le méthoxy-éthanol : F = 165°.

Analyse	C ₁₉ H ₂₀ O - (264,35)	- Calc. % :	C 86,3	H 7,6
		Tr.	86,3	7,4

6) Diméthyl-1,2 hydroxy-1 octahydro-1,2,3,4,4a,11,12,12a chrysène XIX.

Une solution de 650 mg de XVIII dans 15 cm³ de benzène anhydre, est ajoutée peu à peu à une solution étherée d'iodure de méthylmagnésium (obtenue à partir d'1,5 g d'ICH₃ et 0,24 g de Mg dans 15 cm³ d'éther anhydre). Lorsque l'addition est terminée, on chauffe 1 heure à reflux. On reprend par une solution saturée de chlorure d'ammonium ; après traitements habituels le résidu est cristallisé dans le méthanol ; on obtient 276 mg, F = 140-141°, puis 125 mg, F = 136-138° (Rendement : 55 %).

Analyse	C ₂₀ H ₂₄ O (280,39)	Calc. % :	C 85,7	H 8,6
		Tr.	85,4	8,7

7) Un mélange intime de 150 mg de VIII et 150 mg de palladium sur charbon à 5 % est porté progressivement à 350°, sous courant d'azote, puis maintenu à cette température pendant 1 heure ; on recueille 130 mg de produit sublimé, F = 264° qu'on recristallise dans le méthoxy-éthanol : 95 mg, F = 265° (V).

Pas de dépression de point de fusion en mélange avec un échantillon obtenu précédemment. Spectres U.V. identiques.

Ethyl-1 méthyl-2 chrysène VI :

a) A partir de l'hydroxy-3β méthyl-17 éthyl-17a 18-nor D-homo (5α) androsta-triène-13,15,17(17a) III.

260 mg de III et 260 mg de palladium sur charbon à 5 %, sont chauffés comme précédemment à 350° pendant 1 heure, sous azote ; le produit distille et se solidifie sur les parois du tube ; après avoir enlevé le charbon, on reprend par un mélange d'éthanol et de benzène chaud, on filtre et on évapore ; on recueille 17 mg de produit qui est recristallisé dans l'éthanol pour fournir 9 mg de cristaux trapus, F = 175-180° ; on sublime à 360-365° et recristallise dans le méthoxy-éthanol : F = 189°. Le trinitrobenzénate, préparé dans une solution d'éthanol et de méthoxy-éthanol, fond : F = 165-167°.

b) A partir de méthyl-2 oxo-1 octahydro-1,2,3,4,4a,11,12,12a chrysène XVII_l.

1) Ethyl-1 méthyl-2 hydroxy-1 octahydro-1,2,3,4,4a,11,12,12a chrysène XX :

On traite 650 mg de XVIII, selon le même mode opératoire que pour l'obtention de XIX, par 0,01 mole de bromure d'éthylmagnésium. On recueille 740 mg de produit qui est recristallisé dans 20 cm³ de méthanol : 495 mg, F = 122-124° (Rendement 70 %) et 155 mg, F = 115-120°.

Analyse	C ₂₁ H ₂₆ O (294,42)	Calc. % :	C 85,7	H 8,9
		Tr.	85,6	8,7

2) L'aromatisation de 150 mg de XX, sous azote, à 360-365° fournit 100 mg de VI (sublimé) qui est recristallisé dans le méthoxy-éthanol : 45 mg, F = 188-189°.

Analyse	C ₂₁ H ₁₈ - (270,35)	Calc. % :	C 93,3	H 6,7
		Tr.	93,6	6,6

Il n'y a pas de dépression de point de fusion en mélange avec l'échantillon obtenu à partir de III ; les spectres U.V. sont identiques. Il en est de même pour le trinitrobenzénate : F = 167°.

Analyse	C ₂₇ H ₂₁ O ₆ N ₃ (483,46)	Calc. % :	C 67,1	H 4,4
		Tr.	67,5	4,5

BIBLIOGRAPHIE

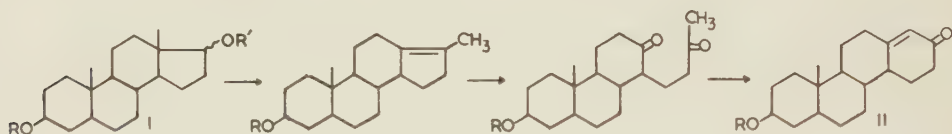
- [1] - W.E. BACHMANN et A.S. DREIDING - J. amer. chem. Soc. (1950), 72, 1323.
- [2] - Voir R.A. FRIEDEL et M. ORCHIM - ultraviolet Spectra of aromatic compounds, J. Wiley and Sons ed. New-York, 1951, Spectres n°447 à 449.
- [3] - M.F. ANSELL, G.T. BROOKS et B.A. KNIGHTS - J. chem. Soc. (1961), 212.
- [4] - O. DIELS et H.F. RICKERT - Ber. (1935) 68, 267, 325.
- [5] - A.R. KON et A.M. WOOLMAN - J. chem. Soc. (1939), 794.
- [6] - R. NES et E. MOSETTIG - J. amer. chem. Soc. (1954) 76, 3182.
- [7] - Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Série III, carboisocyclic condensed compounds, 14 S, p. 234.

- [8] - W.E. BACHMANN et W.S. STRUVE - J. org. Chem. (1940), 5, 416.
- [9] - J. HOCH - C.R. Acad. Sci. (1938) 207, 921.
- [10] - G. STORK - J. amer. chem. Soc. (1947), 2936.
- [11] - R.D. SCHUETZ et W.M.H. HOUFF - J. amer. chem. Soc. (1955) 77, 1839.
- [12] - D. NASIPURI, A.C. CHANDHURI et J. ROY - J. chem. Soc. (1958), 2734.
- [13] - R. ROBINSON - J. chem. Soc. (1938), 1390.
- [14] - M. DVOLAITZKY, J. CANCEILL, A.M. GIROUD et J. JACQUES - Bull. Soc. chim. (1961) 1031.
- [15] - M. VISCONTINI et H. KOHLER - Helv. chim. Acta (1954) 37, 43.
- [16] - Sir R. ROBINSON et E. SEIJO - J. chem. Soc. (1941), 585.
- [17] - H.M.E. CARDWELL - J. Chem. Soc. (1949), 719.
- [18] - K. FOLKERS et H. ADKINS - J. amer. chem. Soc. (1931) 53, 1416.
- [19] - H. LAPIN et A. HOREAU - C.R. Acad. Sci. (1961) 253, 477.

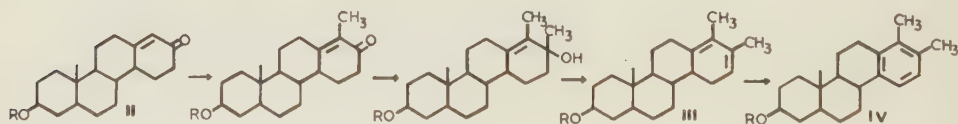
CHAPITRE III

DÉSHYDRATATION AROMATISANTE DES ÉPOXY-17,20 PREGNANES

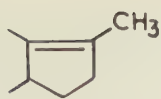
Nous avons décrit, dans le chapitre précédent, la méthode qui nous a permis de déterminer la structure des composés aromatiques résultant du traitement formique de divers éthylnylcarbinol-17 stéroïdes. Il en existait cependant une autre, qui consistait à construire un composé D-aromatique à partir d'un stéroïde possédant un arrangement approprié. A cet effet, nous avons d'abord entrepris, à partir d'un dérivé de l'androstane I, et en nous basant sur une suite de réactions déjà décrite par Miescher et Kägi [1], puis reprise par Stork et coll. [2], la préparation d'un oxo-17 18-nor D-homo androstène-13 (17a) II, dépourvu de méthyle angulaire 18 et comportant déjà un noyau D hexagonal :



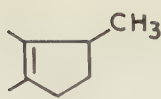
A partir de ce composé II, la méthylation en 17a, suivie d'une condensation de Grignard avec l'iodure de méthylmagnésium, devait nous conduire par déshydratation à un composé D-dihydrobenzénique III pouvant donner ultérieurement le composé D-aromatique IV par déshydrogénation ménagée :



Nous avons cependant abandonné cette voie, en raison des très faibles rendements obtenus dès la première étape de la suite prévue : la solvolysé d'un tosylate-17 β (R' = Ts), plus accessible qu'un composé hydroxylé en 17 α , produit en effet une élimination rétropinacologique, mais pour donner naissance à un mélange de deux isomères de formules partielles A et B, et difficilement séparables :



A



B

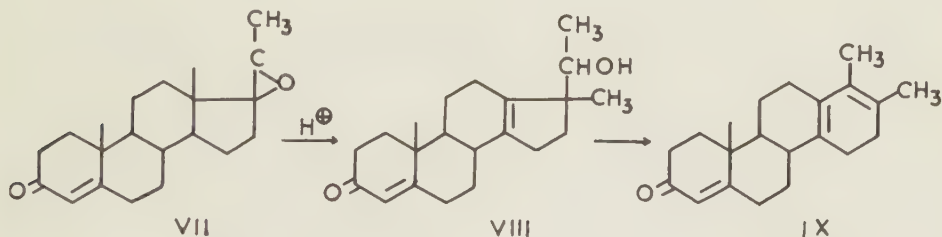
Récemment, Johns [3] a décrit l'obtention du composé A par distillation du stéroïde hydroxylé en 17 β en présence d'acide borique ; ce procédé qui donne de très bons rendements en produit de type "pseudoandrostène" a été publié à la fin de notre travail.

Entre temps, une deuxième voie nous était apparue plus accessible pour construire le noyau D-aromatique à partir d'un cycle pentagonal.

En effet, en traitant en milieu acide l'hydroxyméthyl-3 méthyl-3 cyclopentène V, Robinson [4] avait pu isoler le dihydrotoluène VI :

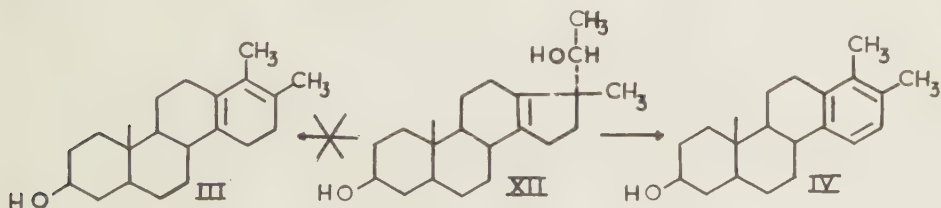


Or par action de l'acide acétique sur le céto-3 époxy-17,20 prégnène-4 VII, Ruzicka et coll. [5] ont obtenu un céto-alcool, pour lequel ils ont avancé la structure VIII résultant d'un réarrangement rétropinacolique :



Cet alcool néopentylique, qui on le voit, appartient au même type de composé que l'alcool V de Robinson, pouvait donc conduire, sous l'action d'un acide fort à un composé D-dihydroaromatique IX de type cherché.

En fait, par action de l'acide formique sur l'alcool XII, nous n'avons pas pu isoler le dihydrobenzène attendu III, mais directement le composé aromatique IV que nous connaissons déjà :

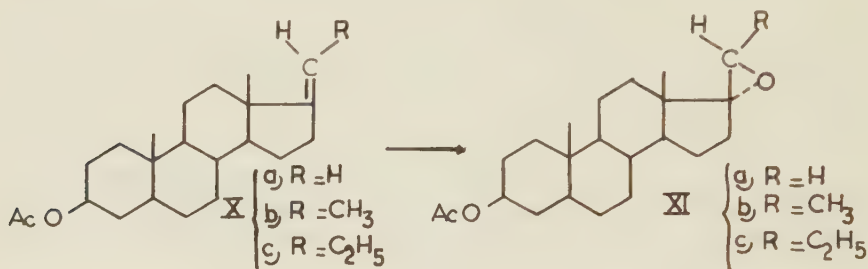


Cette transformation inattendue de l'alcool XII, ou ainsi que nous l'avons vérifié par la suite, de l'époxyde qui lui donne naissance nous apportait ainsi deux nouveaux exemples de structures capables de donner lieu à une déshydratation aromatisante du noyau D.

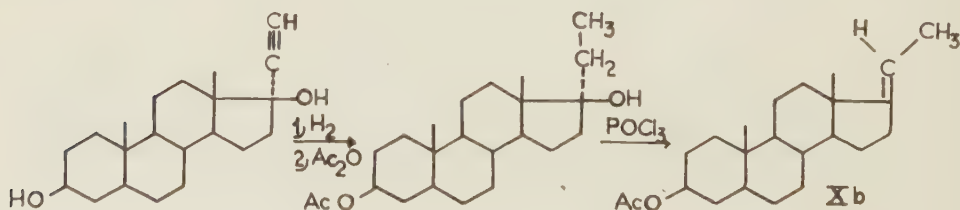
Nous décrirons, dans ce chapitre, l'obtention des différents époxydes que nous avons utilisés, et leur traitement en milieu acide.

I - PREPARATION ET STRUCTURE DES DIFFERENTS EPOXYDES UTILISES -

Les divers époxy-17,20 stéroïdes, dont nous avons étudié le comportement en milieu acide, ont été préparés par époxydation des dérivés éthyléniques correspondants par l'action de l'acide p-nitroperbenzoïque commercial [6], dans le mélange éther-chloroforme. Nous avons ainsi obtenu l'époxy-17,20 acétoxy-3 β (5 α) prégnane XII à partir de l'acétoxy-3 β (5 α) prégnène-17 (20) Xb ; ses homologues inférieur et supérieur, XIIa et XIIc ont été de même respectivement préparés par époxydation de l'acétoxy-3 β méthylène-17(5 α) androstane Xa et de l'acétoxy-3 β méthyl-21(5 α) prégnène-17 (20) Xc.



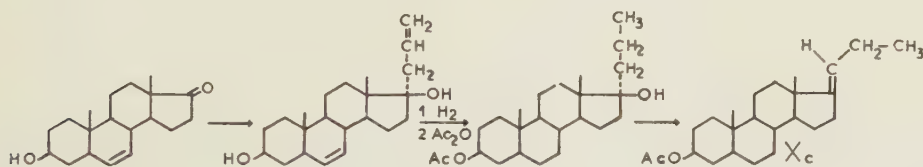
Nous avons utilisé comme matière première pour la préparation de Xb le dihydroxy-3 β ,17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane que nous avons hydrogéné catalytiquement en présence de palladium sur charbon dans le dioxane puis acétylé en acétoxy-3 β hydroxy-17 β éthyl-17 α (5 α) androstane ; ce dernier a été déshydraté par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine, d'après Reich et coll. [7]. La nature extracyclique de la double liaison a été prouvée par les auteurs par l'obtention d'un diol-17,20 sous l'action du tétroxyde d'osmium sur le composé éthylénique. L'oxydation de ce glycol par l'acide périodique ou le tétracétate de plomb conduit à l'isoandrosterone. Le produit que nous avons ainsi déshydraté a été purifié par plusieurs cristallisations successives, dans l'éthanol. Nous pouvons donc considérer que le produit pur soumis à l'époxydation, qui constitue la majeure partie du mélange obtenu par déshydratation, est le composé éthylénique trans le plus stable Xb (Voir Fieser and Fieser, Stéroïdes, p. 615) :



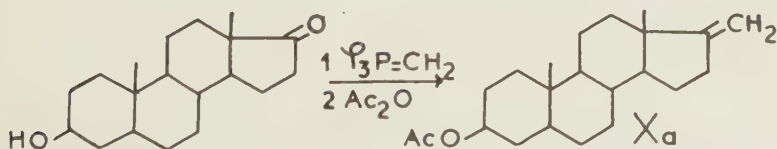
L'époxydation d'une double liaison 17,20 a été mise au point par Batres et Coll. [8] dans le cas du céto-3 prégnadiène-4, 17(20) qu'ils traitent dans le chloroforme par 0,9 équivalent d'acide perbenzoïque pour obtenir l'époxyde correspondant avec un rendement de 61 %. A partir de l'éthylénique Xb, nous avons obtenu un rendement du même ordre en époxyde XIb, en remplaçant l'acide perbenzoïque par l'acide p-nitroperbenzoïque qui présente l'avantage d'être un produit solide, stable et commercial : l'emploi de l'éther comme solvant principal dans cette opération, ralentit la réaction, mais a une action stabilisante sur les époxydes sensibles au milieu acide [6].

En raison de l'arrivée du réactif par la face α la moins encombrée de la molécule du composé éthylénique *trans*, l'époxyde XIb, le plus abondant, possède selon toute vraisemblance, une structure époxydique-17 α ,20 β_f [9]. Sa rotation moléculaire spécifique, $[\Phi]_D^{20} = +13^\circ$, est compatible avec la valeur trouvée par Batres et coll. pour le céto-3 époxy-17 α ,20 β prégnène-4.

- L'acétoxy-3 β époxy-17 α ,20 β_f méthyl-21 (5 α) prégnane XIc, a été obtenu de même, par A.M. Giroud, par déshydratation à l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine, de l'acétoxy-3 β hydroxy-17 β méthyl-21 (5 α) prégnane, suivie de l'époxydation du composé éthylénique Xc formé [10] ; l'acétoxy-3 β hydroxy-17 β méthyl-21 (5 α) prégnane, est le plus commodément obtenu par hydrogénation catalytique (Palladium dans l'alcool à 40°) et acétylation du dihydroxy-3 β ,17 β (propène-2)-17 α androstène-5, lui-même préparé par action du dérivé magnésien du bromure d'allyle sur la déhydroisoandrostérone [10].



- Nous avons également préparé l'hydroxy-3 β méthylène-17(5 α) androstane nécessaire à l'obtention de l'époxyde XIa, par la réaction de Wittig [11] sur l'isoandrosterone : ce produit avait déjà été obtenu de cette façon par Sondheimer et coll. [12], et nous avons retrouvé les constantes physiques et le rendement décrits par ces auteurs ; nous avons cependant modifié leur mode opératoire en remplaçant pour la préparation du méthylène triphénylphosphonium, le butyllithium par le phényllithium. Nous avons mené les opérations d'après les indications décrites par Joska et coll. [13] pour la préparation du diacétoxy-3 β ,17 β méthylène-7(5 α) androstane.

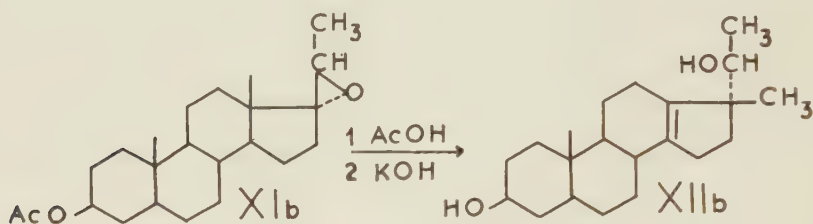


L'époxydation a été conduite comme précédemment, sur le dérivé méthylénique, acétylé en 3 Xa, par l'acide p-nitroperbenzoïque, pour donner naissance à l'acétoxy-3 β époxy-17 α , 20 21-nor (5 α) prégnane XIa.

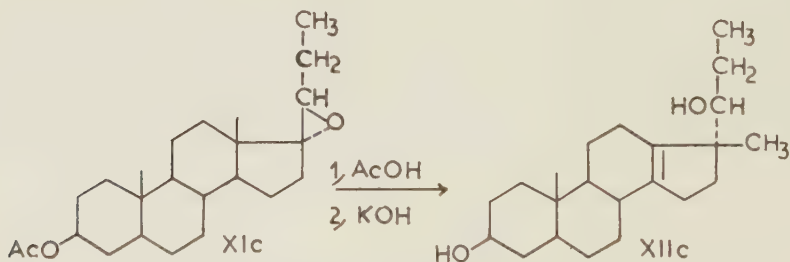
II - TRAITEMENT DES EPOXYDES EN MILIEU ACIDE -

1) Action de l'acide acétique

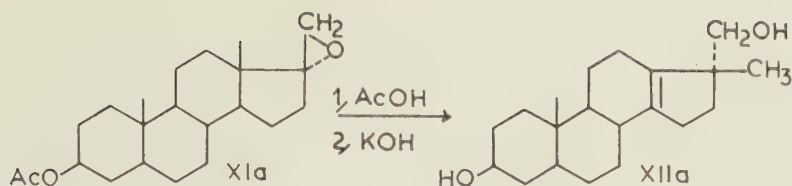
Nous avons traité, dans les conditions décrites par Ruzicka et coll. [5] l'acétoxy-3 β époxy-17 α , 20 β , (5 α) prégnane XIb. Après saponification de l'acétate en 3 que nous n'avons pu obtenir à l'état cristallisé, nous avons isolé avec un rendement de 65 %, un diol auquel nous avons attribué la structure du dihydroxy-3 β , 20 β , méthyl-17 β , 18-nor (5 α) prégnène-13 XIIb, sur la base d'arguments qui seront exposés plus loin.



- Traité dans des conditions identiques, l'acétoxy-3 β époxy-17 α , 20 β , méthyl-21 (5 α) prégnane XIc, fournit avec un rendement moindre que précédemment et seulement sous forme de son diacétate-3, 20, (après acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine), le dihydroxy-3 β , 20 β , diméthyl-17 β , 21 (5 α) prégnène-13, XIIc [10].

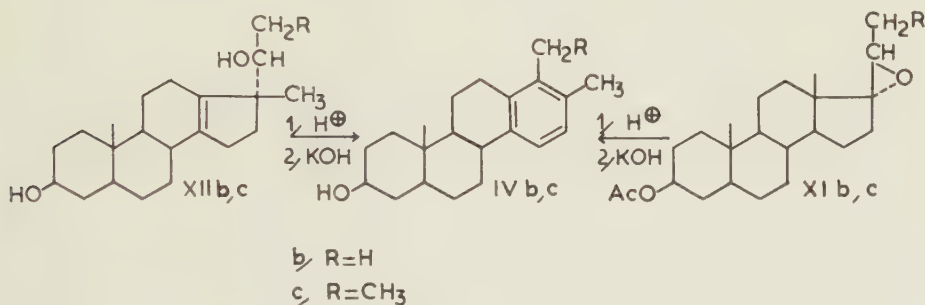


- Le traitement par l'acide acétique de l'acétoxy-3 β époxy-17 α , 20 21-nor (5 α) prégnane, XIa, donne de même naissance, après saponification de l'acétate en 3, à un diol XIIa ; dans ce cas le réarrangement conduit à un alcool primaire :



2) Action de l'acide formique

Les alcools XIIb et XIIc ont été traités par l'acide formique en présence d'acide p-toluènesulfonique à froid pendant une nuit. Les seuls produits purs isolables après saponification du mélange complexe obtenu, et avec des rendements assez faibles (de l'ordre de 10 %) sont respectivement, les composés aromatiques IVb et IVc que nous avons déjà obtenus à partir des carbinols acétyléniques correspondants :



Ces mêmes composés aromatiques IVb et IVc⁽¹⁾ sont également obtenus, dans des proportions analogues, lorsqu'on soumet à l'action de l'acide formique, les époxydes XIb et XIc précurseurs des alcools XIIb et XIIc. A côté du produit aromatique IVb, nous avons obtenu, sans pouvoir les purifier totalement, des diènes conjugués dont le caractère insaturé est décelable par spectrographie ultraviolette.

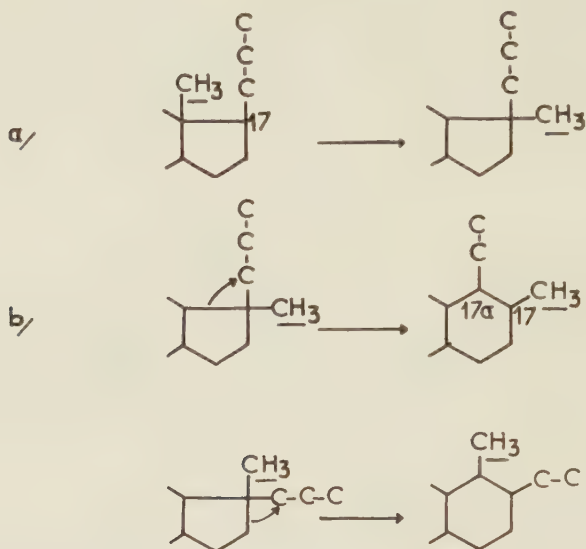
Le traitement formique de l'époxyde XIa, dans les conditions douces utilisées plus haut, n'a pas fourni le composé aromatique attendu ; nous avons seulement pu isoler un peu d'alcool XIIa, déjà obtenu par action de l'acide acétique.

3) Discussion des résultats obtenus ; mécanisme de la réaction

La transformation d'un époxyde de type XI en composé aromatique IV ne peut s'interpréter que par l'intervention de deux migrations de Wagner-Merwein ; l'une faisant passer le méthyle 18 de la position 13 à la position 17, l'autre provoquant l'agrandissement du cycle D par transfert du chafnon 13-17 en 13-20.

(1) La préparation du composé aromatique IVc, à partir de l'époxyde XIc ou de l'alcool XIIc, a été faite par A.M. GIROUD [10].

Ces données ressortent de faits expérimentaux que nous avons précédemment relatés. En effet, la formation intermédiaire d'un alcool homoallylique de type XII met en évidence la migration du méthyle 18 en position 17, tandis que l'obtention de l'éthyl-1 méthyl-2 chrysène à partir du composé IVc, c'est-à-dire à partir de l'époxyde XIc (ou du propynylcarbinol-17) prouve de façon irréfutable que c'est le chaînon 13-17 qui a migré, et non pas le chaînon 16-17, et que le méthyle 18 se retrouve donc toujours en position 17 :



Pour la clarté de notre exposé nous diviserons la discussion du mécanisme global de cette "déshydratation aromatisante" des époxydes 17-20 en deux parties :

a) Quelles sont les conditions structurales requises pour que la migration du méthyle, de 13 en 17, ait lieu, et quelle est la structure de l'alcool XII qui en résulte ?

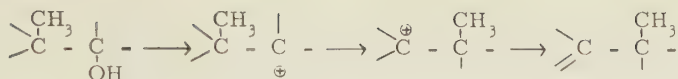
b) Quelles sont les conditions structurales requises pour une migration du chaînon 13-17 aboutissant au dérivé aromatique ?

Nous verrons au chapitre suivant qu'une partie des considérations développées ici valent aussi pour la discussion du mécanisme de l'aromatisation des éthylnylcarbinols-17.

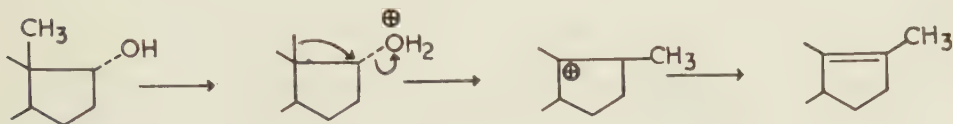
a) Migration du méthyl 18 de 13 en 17 :

Rappels bibliographiques :

On sait depuis Miescher et Kägi [1] que les stéroïdes possédant en 17 un hydroxyle secondaire α , traités en milieu acide subissent un réarrangement pour donner des pseudo-androstènes. Cette réaction est une transposition de Wagner-Merwein dont le mécanisme et les implications stéréochimiques sont bien connues

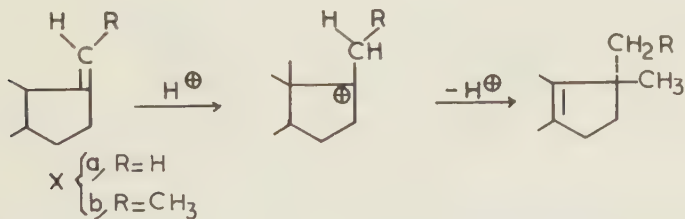


Dans le cas particulier décrit par Miescher et Kagi la position 17 α de l'hydroxyle, antiparallèle avec le CH₃ qui va migrer, facilite considérablement la transposition qui peut se faire par un mécanisme concerté, le départ d'eau et la migration du méthyle ayant lieu simultanément.



D'après ce qui précède il n'est pas surprenant que le réarrangement acide ne soit pas directement applicable aux composés hydroxylés 17 β dont la stéréochimie n'est pas favorable à un mécanisme concerté. Dans ce dernier cas pour obtenir la migration du méthyle 18 de 13 en 17 il est nécessaire d'effectuer une inversion de configuration en 17 en solvolysant les tosylates correspondants.

Au contraire dans le cas des composés 17 alcoylés la stéréochimie de l'hydroxyle tertiaire n'a plus d'importance. C'est ainsi que Wendler et coll. [14] ont montré que les deux méthylcarbinols-17 isomères fournissent en milieu acide le même produit transposé. Ceci est lié au fait que le carbocation tertiaire se forme très facilement quelle que soit la stéréochimie du carbinol de départ. (Dans le produit transposé, le méthyle ayant migré possède obligatoirement une configuration 17 β). Nous avons de plus constaté nous même, que des carbures éthyléniques 17,20 pouvaient également donner lieu, par l'intermédiaire du carbocation tertiaire (acide formique à froid), à la migration du méthyle 18.



On peut donner d'autres exemples de cette transposition de Wagner-Merwein dans les dérivés stéroïdes capables de donner un carbocation en 17 : Herzog et coll. [15] ont par exemple montré que les corps de structures partielles C donnent lieu à la migration du méthyle.

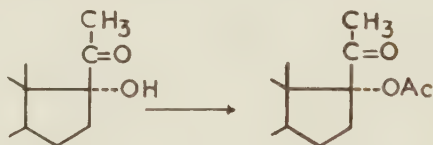


Il en est également de même des époxy-16,17 céto-20 prégnanes [16]:

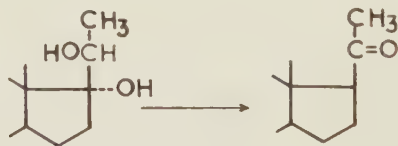


Cette transposition, comme toute transposition de type rétropinacolique, est, on le sait, conditionnée d'une part par la facilité plus ou moins grande de formation du carbocation en 17 et d'autre part, par les possibilités d'évolution de l'ion qui s'est formé.

C'est ainsi que les cétoles-17,20, dans des conditions qui provoquent le réarrangement des acétates-20 restent inaltérés ou sont seulement acétylés en 17 [17] :



tandis que traités par certains acides forts, des glycols-17,20, contrairement au monoacétate-20, selon Uskoković, se déshydratent en cétone [18] :

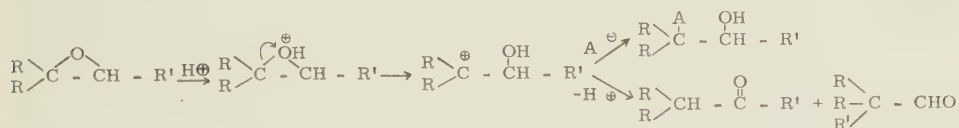


Ce bref rappel des données expérimentales montre que la première migration que nous envisageons est parfaitement connue et générale.

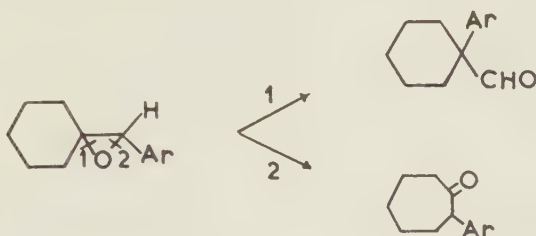
Cas des époxydes 17,20 :

Le traitement des époxydes en milieu acide fournit généralement soit un dérivé d'un glycol résultant de la fixation des éléments de l'acide, soit

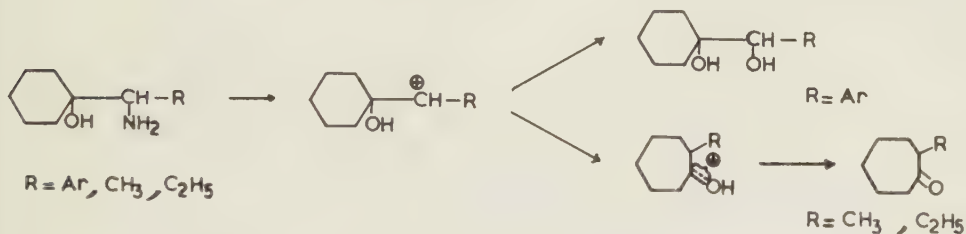
un composé carbonylé issu d'une transposition de type pinacolique. La structure des produits obtenus dépend en particulier du sens de l'ouverture du pont époxydique ; généralement la rupture a lieu du côté du carbone le plus substitué conduisant au carbocation le plus stable ; son évolution ultérieure est alors fonction, d'une part de l'aptitude migratrice des substituants fixés sur le carbone voisin, d'autre part, de la nature des radicaux qui lui sont liés :



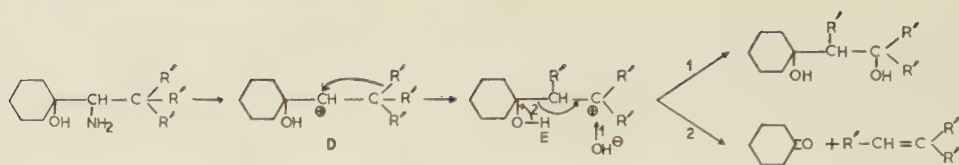
Les époxydes juxtacycliques α -arylés par exemple conduisent, lorsque Ar est un radical phényle, au phénylcyclohexylformaldéhyde, par migration du groupement Ar, et à l'anisylcycloheptanone par extension de cycle, lorsque Ar est un groupement anisyle [19] :



On retrouve cette compétition entre plusieurs réactions dans la désamination nitreuse des α -aminoalcools cyclohexaniques à fonction amine juxtacyclique ; I. Felkin et Y. Gault [20] ont en effet montré que la désamination mettait en jeu principalement deux réactions compétitives selon la nature des radicaux fixés sur l'atome de carbone porteur de la fonction amine, conduisant soit à un α -glycol, soit à une cycloheptanone :



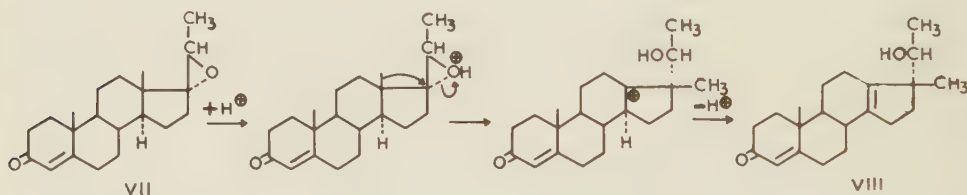
De plus, dans le cas où R est un radical ramifié tel que l'isopropyle, le cyclohexyle ou le tertibutyle, et bien que le produit principal de la réaction soit la cycloheptanone correspondante, on obtient en faibles quantités, à côté d'un peu d' α -glycol, deux composés provenant de l'évolution de l'ion carbonium E qui résulte du réarrangement rétropinacolique du carbocation isomère D :



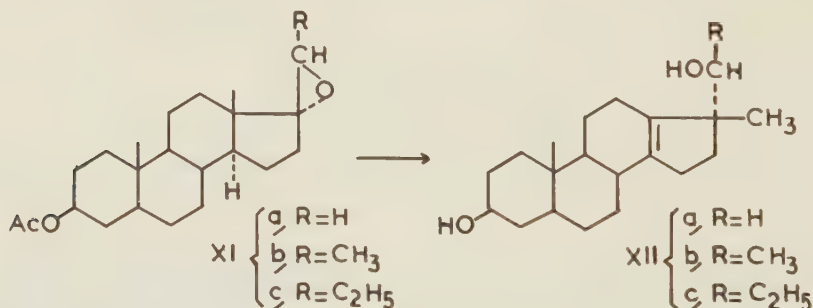
L'un est le β -glycol qui provient de l'attaque de l'ion de type E par le milieu réactionnel, l'autre est la cyclohexanone qui se forme par perte d'un proton et rupture d'une liaison C - C(1).

Or par action de l'acide acétique sur le céto-3 époxy-17,20 prégnène-4 VII (isomère B)(2) Ruzicka et coll. ont isolé avec un rendement de 84 %, et sans saponifier, le composé VIII comportant un hydroxyle libre en 20. Ceci prouve d'une part que l'attaque acide a effectivement provoqué la rupture du chaînon C₁₇-O, mais aussi que, contrairement au cas général, l'évolution ultérieure de l'ion carbonium qui en résulte s'est faite presque exclusivement par transposition rétropinacologique.

Ce résultat inattendu ne peut s'interpréter qu'en tenant compte de la géométrie particulière de la molécule : en effet, l'orientation de la liaison C_{17a}-O de l'époxyde, antiparallèle avec le méthyle 18, doit faciliter dans ce cas la transposition, qui se fait par un mécanisme concerté, l'ouverture de l'époxyde et la migration du méthyle ayant lieu simultanément :



La stéréochimie de l'alcool-20 qui résulte du réarrangement est alors identique à celle de la liaison C₂₀-O de l'époxyde, soit 20 β . Nous l'avons définitivement démontrée dans le cas du dihydroxy-3 β ,20 méthyl-17,18-nor (5 α) prégnène-13, XIIb, par la méthode de détermination des configurations absolues d'Horeau [20] :



(1) On peut considérer cette réaction de coupure de l'ion carbonium E comme une réaction de Prins inverse.

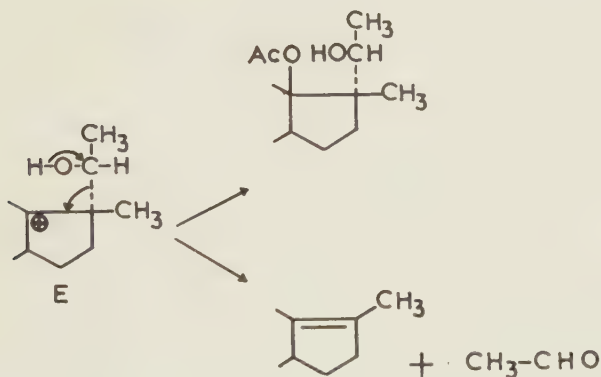
(2) La détermination de la structure époxydique-17 α , 20 β de l'isomère B de Ruzicka résulte des travaux de Batres et coll. [8].

Cette méthode dite "par dédoublement partiel" consiste à estérifier l'alcool dont on veut déterminer la configuration par un excès d'anhydride α -phénylbutyrique racémique. Le pouvoir rotatoire de l'acide α -phénylbutyrique en excès permet de déterminer la configuration de l'alcool qui s'est combiné. Ainsi à partir de l'alcool en C_{20} , XIIb, on obtient l'acide α -phénylbutyrique *droit*. D'après une règle empirique établie sur de nombreux exemples, l'alcool secondaire est alors tel qu'un observateur ayant les pieds sur l'atome d'hydrogène et la tête sur l'hydroxyle voit "l'encombrement" à *gauche* ; il est donc bien $20\beta_f$. Le rendement optique est très élevé dans ce cas, en raison du caractère tertiaire du carbone-17 très encombré par rapport au carbone 21.

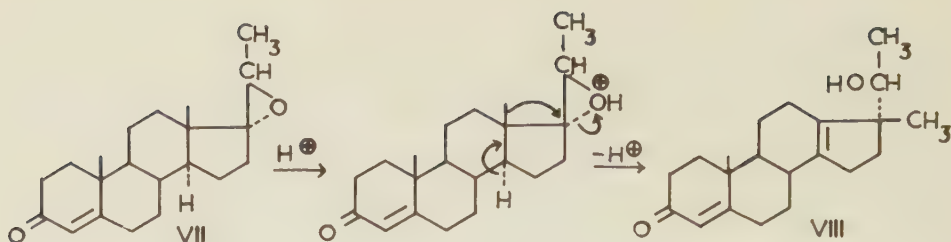
Un raisonnement analogue peut être fait également pour l'homologue supérieur XIIc issu de l'époxyde XIc ; l'ouverture de l'époxyde XIa tertiaire-primaire fournit un alcool primaire XIIa qui n'a donc pas de stéréochimie en 20.

Nous avons démontré que la double liaison dans le composé XIIb était en position 13-14 par l'étude de son spectre de résonance magnétique nucléaire : ce dernier en effet, ne révèle pas l'existence de proton vinylique, ce qui aurait été le cas si la double liaison était en 13-12 ; ce résultat peut être généralisé au cas des alcools XIIc et XIIa.

En présence des hauts rendements obtenus en alcools éthyléniques VIII, XIIa,b,c on peut s'interroger sur la raison pour laquelle l'ion carbonium de type E, provenant de la migration du méthyle 18 se stabilise quasi uniquement par perte d'un proton aux dépens de l'hydrogène en C_{19} puisque si l'on compare au cas des α -aminocyclohexanols par exemple, il est également susceptible d'évoluer soit par attaque du solvant pour conduire à un mono-acétate de β -glycol, soit par perte d'un proton aux dépens de l'hydroxyle et rupture de la liaison C_{17} - C_{20} fournissant un composé de type pseudo-andros-tène :



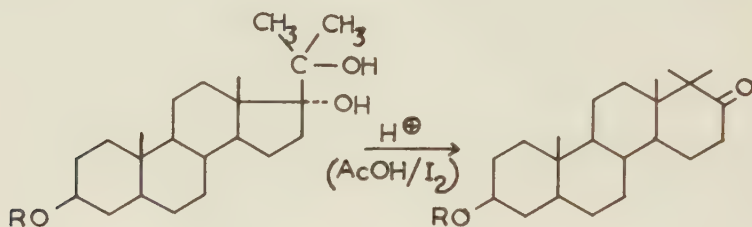
Il est possible là encore d'interpréter ce fait expérimental en admettant que le départ de l'hydrogène en C_{14} qui a une orientation α anti-parallèle avec le méthyle 18 se fait simultanément à la migration du méthyle. Le réarrangement serait alors entièrement concerté :



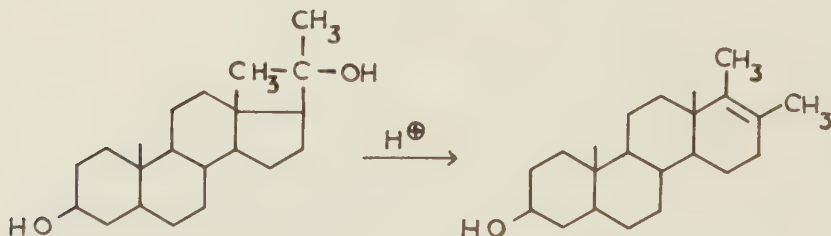
b) Agrandissement et aromatisation du cycle D

Tout comme pour la première migration, on connaît un grand nombre d'exemples d'agrandissement du cycle D des stéroïdes par migration du chafnon 13-17 ou 16-17 en C₂₀ [21].

Parmi les cas comportant la substitution nucléophile d'un hydroxyle en 20 par le chafnon migrateur, on peut citer celui des dihydroxy-17,20 stéroïdes, qui conduisent sous l'action des acides à une D-homo cétone par une transposition de type pinacolique [18] :



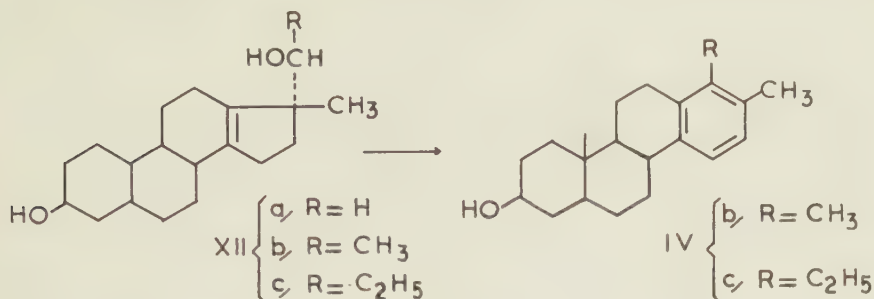
Traité de même en milieu acide fort, le dihydroxy-3 β ,20, méthyl-20 (5 α) prégnane donne également lieu à l'agrandissement du cycle D [21] :



Uskoković et coll. envisagent deux interprétations pour cette transposition de type rétopinacolique : après protonation de l'hydroxyle, le transfert du chafnon peut se faire simultanément avec le départ de H₂O, par un mécanisme concerté, mais il peut également se produire après départ de l'hydroxyle, et formation d'un carbocation en C₂₀, par un mécanisme non concerté. Les auteurs ont montré que c'était probablement ce dernier méca-

nisme qui prévalait et que l'agrandissement devait se faire par migration du chaînon 13-17.

Le phénomène est plus complexe en ce qui concerne l'aromatisation des alcools XIIa,b,c, que nous avons étudiés :

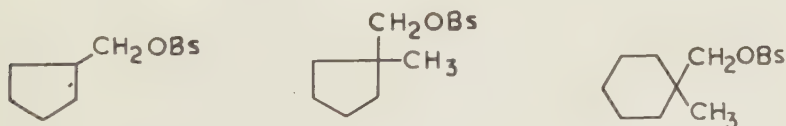


Plusieurs remarques s'imposent cependant :

1) Nous avons déjà vu que c'était la migration du chaînon 13-17 qui conditionnait l'agrandissement du cycle.

2) D'autre part, on constate que dans les conditions (acide formique à froid) où les époxydes XIb et XIc se réarrangent par l'intermédiaire des alcools XIIb et XIIc, l'époxyde XIa ne fournit que l'alcool primaire XIIa. Ce résultat va dans le sens de la formation préalable du carbocation en C_{20} , puisque la facilité de formation d'un carbocation augmente lorsqu'on passe d'un carbone primaire à un carbone secondaire ou tertiaire.

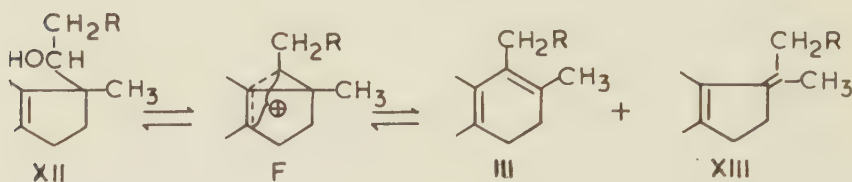
3) Le caractère néopentylique de l'hydroxyle en 20 favorise également la formation du carbocation. C'est ce que montre, par exemple, dans des cas très analogues, la comparaison des vitesses d'acétylolyse du brosylate d'hydroxyméthylcyclopentane ($k = 8,95 \cdot 10^{-6}$) et du brosylate d'hydroxyméthyl, méthyl-1 cyclopentane ($k = 8,5 \cdot 10^{-5}$)(1).



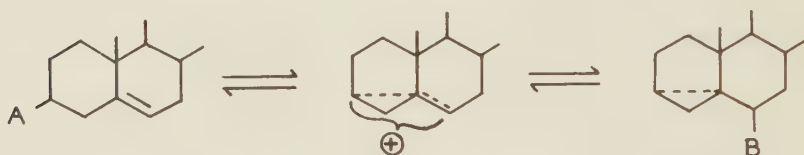
De même la comparaison des vitesses d'acétylolyse du brosylate d'hydroxyméthyl, méthyl-1 cyclopentane et du brosylate d'hydroxyméthyl, méthyl-1 cyclohexane ($k = 1,33 \cdot 10^{-6}$) révèle que la nature pentagonale du noyau D facilite la formation de l'ion carbonium.

(1) L'étude des cinétiques de ces composés a été faite par Madame Le Ny (Laboratoire de l'Institut des Substances naturelles du C.N.R.S, Gif sur Yvette, pour un travail non encore publié ; nous la remercions vivement d'avoir bien voulu nous communiquer ses résultats.

4) Enfin à partir d'un alcool de type homoallylique (XII), la formation du carbocation doit être également favorisée par la présence de la double liaison en 13,14 qui participe à sa stabilisation en répartissant la charge sur les atomes de carbone 14 et 20 (Carbocation ponté F).



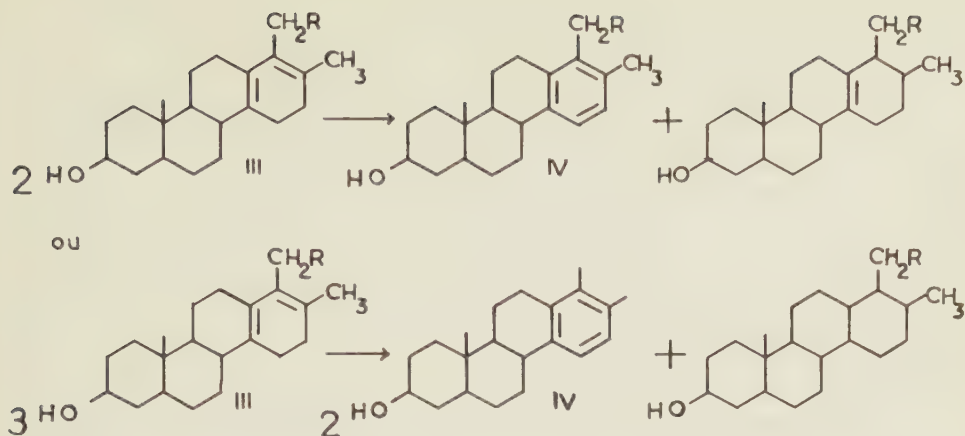
Ce cas est à rapprocher en particulier de celui de la solvolysse du tosylate de cholestéryle aboutissant à la formation d'un i-stéroïde dont Wins-
tein [22] a montré qu'elle était 100 fois plus rapide que celle du tosylate de
cholestanol, donc concertée ; il en a déduit la formation intermédiaire d'un
ion ponté homoallylique dont la charge est distribuée entre C_3 et C_6 :



Si on admet donc la formation de ce carbocation F, on peut concevoir
qu'il puisse évoluer ultérieurement par migration de deux chaînons carbonés
différents : d'une part, la migration du chaînon 13-17, suivie de l'élimination
d'un proton peut aboutir à la formation d'un composé dihydrobenzénique III,
d'autre part la migration également possible du méthyle 17 suivie d'élimina-
tion d'un proton peut conduire à la formation d'un diène isopropylidénique de
type XIII. Il faut cependant remarquer qu'en milieu acide équilibrant, l'exis-
tence de ces diènes III et XIII est conditionnée par leur stabilité thermody-
namique, et on ne peut exclure la possibilité de leur évolution ultérieure en
composés thermodynamiquement plus stables (c'est ainsi que le cholestadiène-
2,4 s'isomérise en cholestadiène-3,5 sous l'action des acides minéraux [23]).

La formation des composés aromatiques IVb et IVc à partir d'un dérivé
dihydrobenzénique III peut aussi s'interpréter si l'on tient compte du fait que
l'acide formique est susceptible de catalyser des réactions de dismutation.
Jacques et Kagan [24] ont en effet montré que des dialines se dismutaient
sous l'action de l'acide formique en tétralines et naphtalènes correspondants.

Bien que nous n'ayons pu isoler du mélange réactionnel des produits
plus hydrogénés que les composés de type III, on pouvait admettre que ces
dérivés se soient dismutés pour donner naissance aux composés aromatiques :



Mais il n'est cependant pas exclu que la déshydrogénation du dihydrobenzène attendu puisse se faire aux dépens d'autres produits contenus dans le mélange réactionnel particulièrement complexe.

En résumé, nous avons vu que la déshydratation aromatisante des époxy-17,20 stéroïdes résulte essentiellement de deux transpositions rétro-pinacoliques. La première qui concerne la migration du méthyle 18 en C₁₇ se fait par un mécanisme concerté et conduit à un alcool homoallylique que nous avons isolé. La seconde transposition concerne la migration du chafnon de cycle C₁₃ - C₁₇ en C₁₃ - C₂₀ qui se produit selon toute vraisemblance par l'intermédiaire d'un ion non classique dont la charge est répartie sur les atomes de carbone 14 et 20, et conduit à un D-homostéroïde dihydroaromatique. A partir de ce dernier l'aromatisation du noyau D doit résulter d'une réaction de dismutation.

Le mécanisme même de l'agrandissement du cycle D et de son aromatisation permet d'interpréter le faible rendement de la déshydratation aromatisante, et la complexité du mélange réactionnel obtenu.

En effet, d'une part la stabilisation du carbocation intermédiaire peut donner lieu à diverses réactions compétitives ; elle peut en particulier se produire par migration du méthyle 17 en C₂₀ pour conduire après perte d'un proton à un diène isopropylidénique. D'autre part concurremment à une réaction de dismutation, le composé dihydrobenzénique résultant de la stabilisation de l'ion par substitution nucléophile du chafnon C₁₃-C₁₇ suivie de la perte d'un proton, peut s'isomériser dans le milieu acide de la réaction en diènes hétérocycliques thermodynamiquement plus stables. Rappelons enfin que la réaction de dismutation doit conduire, à côté du composé aromatique, à un D-homostéroïde plus hydrogéné que le dérivé dihydrobenzénique aux dépens duquel elle se produit.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Dihydroxy-3 β ,17 β (5 α) prégénane

Préparé selon [10]. A partir de 6,7 g de dihydroxy-3 β ,17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane, on obtient 6,4 g, $F_m = 215-216^\circ$. [[25] indique $F = 221-222^\circ$].

Acétoxy-3 β hydroxy-17 β (5 α) prégénane

6,4 g de dihydroxy-3 β ,17 β (5 α) prégénane en solution dans 30 cm³ de pyridine, sont traités par 30 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit de repos à la température ambiante, on dilue à l'eau, et essore 7, 1 g de produit pur, $F = 164-166^\circ$ (Rendement 99 %). [[26] indique $F = 164-166^\circ$].

Acétoxy-3 β (5 α) prégénène-17(20) Xb

10,4 g d'acétoxy-3 β hydroxy-17 β (5 α) prégénane, en solution dans 50 cm³ de pyridine (séchée sur potasse) sont traités par 5 cm³ d'oxychlorure de phosphore, au reflux pendant 45 minutes ; le mélange réactionnel refroidi est jeté dans un mélange de glace et de 190 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité d'abord huileux cristallise par addition d'un peu d'éther ; on essore après quelques heures : 10,3 g, $F = 112^\circ$. Par recristallisation dans 150 cm³ de méthanol, on obtient 6,7 g d'aiguilles incolores, $F = 117-119^\circ$; une troisième cristallisation dans 100 cm³ de méthanol fournit 5,5 g de longues aiguilles incolores, $F = 118-120^\circ$. [[7] indique $F = 120-121,5^\circ$].

Acétoxy-3 β époxy-17 α ,20 β (5 α) prégénane Xlb

A une solution refroidie dans un bain de glace de 3,096 g de Xb (9 mM) dans 25 cm³ de CHCl₃, on ajoute goutte à goutte en 1 heure 40 minutes, 100 cm³ d'une solution refroidie d'acide p-nitroperbenzoïque dans l'éther, contenant 2,1 g d'acide (11,6 mM) ; le mélange réactionnel est maintenu à 5-10° pendant l'addition. On laisse ensuite reposer la solution (dans une fiole bouchée) à la température ambiante pendant une nuit : Après ce temps on peut encore déceler la présence de l'excès d'acide p-nitroperbenzoïque à l'aide d'un papier ioduré-amidoné.

La solution est diluée à l'éther, l'acide p-nitrobenzoïque qui a précipité est filtré, et la phase organique lavée à l'eau, au carbonate de sodium 10 % et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité ; après séchage sur SO₄Na₂ et évaporation du solvant on recueille un produit cristallisé, $F = 153-160^\circ$ qui est recristallisé dans 25 cm³ d'hexane : on essore 1,734 g de cristaux trapus incolores, $F = 168-169^\circ$; par évaporation lente des eaux-mères hexaniques, on essore encore 159 mg d'aiguilles $F = 163-169^\circ$ qui fournissent 102 mg de produit $F = 170^\circ$, par recristallisation dans l'hexane. Pour analyse on recristallise une dernière fois dans l'hexane : $F = 170^\circ$; $[\alpha]^{20} = +3,5^\circ \pm 1^\circ$ (CHCl₃).

Analyse $C_{23}H_{36}O_3$ (360,52) Calc. % : C 76,6 H 10,1
Tr. 76,6 10,3

Dihydroxy-3 β ,20 β , méthyl-17 β 18-nor (5 α) prégnène-13 XIIb

1,2 g d'époxyde XIIb finement pulvérisé est ajouté petit à petit en 1 heure 15 minutes, sous agitation magnétique à 8 cm³ d'acide acétique ; la solution incolore est laissée une nuit au repos à la température ambiante ; un produit huileux précipite par dilution à l'eau ; on extrait à l'éther. Après les traitements habituels on obtient 1,27 g de résine incolore qui ne cristallise pas ; on saponifie par 2 cm³ de soude dans 25 cm³ de méthanol, au reflux pendant 30 minutes ; après dilution à l'eau on essore 1 g de cristaux incolores, F = 116-120° qu'on recristallise dans 50 cm³ d'acétone aqueuse 1:1 : 707 mg d'aiguilles incolores ; F = 129-130° (Rendement 66 %). Pour analyse un échantillon est recristallisé dans l'acétone-eau 5:1, F = 132-133° ; $[\alpha]^{21}_D = -42^\circ \pm 3^\circ$ (après désolvatation).

Analyse $C_{21}H_{34}O_2$ (318,48) Calc. % : C 79,2 H 10,8
Tr. 79,2 11,1

Hydroxy-3 β diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5 α) androsta-triène-13,15,17 (17a) IVb

a) A partir du dihydroxy-3 β ,20 β , méthyl-17 β 18-nor (5 α) prégnène-13 XIIb.

700 mg de XIIb finement pulvérisé sont ajoutés en une heure sous agitation magnétique, à une solution de 80 mg d'acide p-toluènesulfonique dans 15 cm³ d'acide formique ; le mélange réactionnel coloré au sein duquel se forme une huile est agité pendant 7 heures puis laissé au repos à la température ambiante pendant une nuit. Après ce temps il s'est formé une résine dure au sein de laquelle apparaissent quelques cristaux. On dilue à l'eau et extrait à l'éther ; après les traitements habituels on obtient par évaporation du solvant, 725 mg de résine jaune qui est saponifiée par 1 cm³ de soude concentrée dans 12 cm³ de méthanol au reflux pendant 30 minutes ; après extraction à l'éther on obtient 654 mg de résine jaune qui laisse apparaître des cristaux en aiguilles par évaporation lente de l'éther ; ce produit, dissous dans 20 cm³ de cyclohexane-benzène 1:1 est chromatographié sur 18 g d'alumine ; les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Fractions	Solvant	Volume cm ³	Poids substance éluee (mg)	Observations
1	Cyclohexane-benzène 1:1	90	14	résine incristallisable
2	benzène	90	26	résine incristallisable.
3	benzène	108	120	cristallise par addition d'un peu d'éther de pétrole : F = 132-168° ; $[\alpha]^{21}_D = -72^\circ$ U.V. : $\lambda_{max} = 2.450\text{\AA}$ log $\epsilon = 3,4$.

Fractions	Solvant	Volume cm	Poids substance éluee (mg)	Observations
4	benzène	36	43	Cristallise par addition d'un peu d'éther : F = 159-176° [α] ^{21,5} = - 51° U.V. : λ_{max} = 2.450 Å log ϵ = 3,13
5	éther-benzène 1:20	54	82	F = 174-181° [α] ^{21,5} = - 51° UV : λ_{max} = 2.450 Å log ϵ = 3,13
6	éther-benzène 1:20	72	101	F = 171-181° ; [α] ²¹ = - 41° U.V. : λ_{max} = 2.675 Å log ϵ = 3,05
7	éther-benzène 1:10	108	97	F = 168-180° ; [α] ^{21,5} = - 30° U.V. : λ_{max} = 2.676 Å log ϵ = 4,26
8	éther-benzène 1:5	54	34	résine incristallisable
9	éther	100	77	résine incristallisable.

- La fraction 3, rechromatographiée sur 8 g d'alumine ne fournit pas de produit pur, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Fractions	Solvant	Volume (cm ³)	Poids de substance éluee (mg)	Observations
1	Benzène	80	76	F = 136-156° U.V : λ_{max} = 2.445 Å ; log ϵ = 3,1
2	Ether-benzène 1:20	80	0	
3	Ether-benzène 1:10	50	6	huile incristallisable
4	Ether	50	8	huile incristallisable
5	Méthanol-éther 1:10	40	11	huile incristallisable

- Les fractions 4 et 5 recristallisées dans 3,5 cm³ de méthanol fournissent 29 mg d'aiguilles de composé aromatique, IVb, F = 187-188°, dont le spectre I.R. est identique à celui d'un échantillon obtenu à partir de l'éthynyl-17 α androstane-diol ; une seconde cristallisation dans le méthanol élève le point de fusion à 189-190° ; U.V. : λ_{max} = 2.675 Å, log ϵ = 2,55. La fraction 6 par cristallisation dans le méthanol donne 31 mg du même produit, F = 184-187°.

- L'intensité élevée de la bande d'absorption maximum à 2.676 Å pour la fraction 7, indique la présence d'un chromophore autre que le noyau aromatique.

Si on évite de saponifier le produit brut du traitement formique, on isole le formiate en 3 de IVb, déjà obtenu à partir de l'éthynylcarbinol. A partir de 440 mg de XIb, si on reprend la résine jaune obtenue après extraction, par un peu d'éther et d'acétate d'éthyle, on essore après évaporation lente, en plusieurs jets, 50 mg de cristaux incolores, F = 144-147° dont le spectre I.R. est identique à celui du produit obtenu à partir du composé acétylénique. Un échantillon recristallisé dans l'acétone aqueuse, fond à 152-153°.

b) A partir de l'hydroxy-3 β époxy-17 α , 20 β , (5 α) prégnane XIb. 1,4 g d'époxyde XIb finement pulvérisé sont ajoutés en 1 heure, sous agitation magnétique à une solution de 80 mg d'acide p-toluènesulfonique dans 16 cm³ d'acide formique. Après 6 heures d'agitation et une nuit de repos à température ambiante, le mélange réactionnel étendu d'eau est extrait à l'éther pour fournir 1,4 g de résine jaune qui est saponifiée par 2 cm³ de soude concentrée dans 25 cm³ de méthanol ; on obtient ainsi 1,26 g de résine qui dissoute dans 30 cm³ de cyclohexane-benzène 1:1, est chromatographiée sur 32 g d'alumine :

Fractions	Solvant	Volume cm ³	Poids de substance éluee (mg)	Observations
1	Cyclohexane-benzène 1:1	200	26	résine incristallisable.
2	benzène	50	179	F = 109-130°
3	benzène	25	127	F = 140-150°
4	benzène	200	537	F = 158-173°
5	benzène	25	20	huile partiellement cristallisée.
6	éther-benzène 1:10	100	72	huile partiellement cristallisée.
7	éther	100	62	huile partiellement cristallisée.
8	éther	100	43	F = 137-142°.

- La fraction 2, recristallisée dans l'acétone aqueuse fournit 83 mg de cristaux trapus, $F = 140-142^\circ$; on recristallise une nouvelle fois dans l'acétone pour obtenir 39 mg de cristaux $F = 152-154^\circ$; $[\alpha]^{21,5} = -154^\circ \pm 27^\circ$; I.R. : $\nu_{\max} = 3.500 \text{ cm}^{-1}$ (OH) ; Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 2.447 \text{ \AA}$, $\log \varepsilon = 3,48$, caractéristique d'une diène conjugué.

- La fraction 3 fournit par cristallisation dans le méthanol, 28 mg d'aiguilles de composé aromatique IVb, impur, $F = 169-173^\circ$.

- La fraction 4, recristallisée dans 15 cm^3 de méthanol, conduit à 213 mg d'aiguilles jaunâtres de IVb : $F = 181-182^\circ$ et à un deuxième jet de 90 mg, $F = 169-173^\circ$; le 1er jet recristallisé dans 7 cm^3 de méthanol donne 125 mg de produit cherché IVb, $F = 187-188^\circ$; $[\alpha]^{21,5} = -69,5^\circ \pm 5^\circ$; le second jet est recristallisé avec les 28 mg provenant de la fraction 3 pour fournir 43 mg de IVb, $F = 187-189^\circ$.

Les eaux-mères de recristallisation sont évaporées à sec et le résidu est à nouveau chromatographié sur 15 g d'alumine :

Fractions	Solvant	Volume cm^3	Poids de dubstance éluée (mg)	Observations
1	cyclohexane-benzène 1:1	70	2	résine incristallisable.
2	cyclohexane-benzène 3:4	60	3	résine incristallisable.
3	benzène	90	0	
4	éther-benzène 1:20	50	30	$F = 126-140^\circ$
5	éther-benzène 1:20	60	71	$F = 135-158^\circ$
6	éther-benzène 1:20	70	66	$F = 155-172^\circ$
7	éther-benzène 1:10	90	104	$F = 140-173^\circ$
8	éther-benzène 1:5	90	69	$F = 159-176^\circ$
9	éther-benzène 1:1	60	7	résine incristallisable.
10	Ether	55	6	résine incristallisable.

- La fraction 4 recristallisée dans l'acétone aqueuse fournit 16 mg de cristaux $F = 146-148^\circ$ qui par une nouvelle cristallisation dans l'acétone donne 6 mg d'un produit indéterminé, $F = 150-151^\circ$.

- La fraction 5 par cristallisation dans l'acétone aqueuse donne 34 mg, F = 150-156°, dont la recristallisation dans l'acétone conduit à 13 mg d'un deuxième produit indéterminé, F = 159-161°.

- Les fractions 6 et 7 par cristallisation dans le méthanol fournissent 44 mg d'aiguilles, F = 180-185° ; une nouvelle cristallisation dans le méthanol fournit encore 23 mg de produit aromatique IVb, F = 187-188° (Rendement total en produit pur : 14 %).

- La fraction 8 conduit à 22 mg de produit aromatique impur, F = 174-176°.

Acétoxy-3β méthylène-17 (5α) androstane Xa

1) Dans un ballon à 3 tubulures de 2 litres, surmonté d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome protégée par un tube à chlorure de calcium, et d'un réfrigérant, on met 300 cm³ d'éther-anhydre et 1,4 g de Li laminé au marteau (0,2 atome-gramme) ; on purge l'appareil par un courant d'azote puis on introduit, toujours sous azote, en 1 heure 30, 11,5 cm³ de bromobenzène (0,11 mole) dans 100 cm³ d'éther anhydre. Lorsque le lithium a disparu, on ajoute 30 g de bromure de triphénylméthylphosphonium sec (0,084 mole) préparé par action du bromure de méthyle sur la triphénylphosphine. On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures 1/2 à la température de la pièce. On ajoute alors goutte à goutte en 70 minutes une solution de 4,35 g d'isoandrostérone (0,015 mole) dans 80 cm³ de dioxanne anhydre et 80 cm³ d'éther. On continue l'agitation pendant 3 heures, puis on laisse une nuit au repos, sous azote. On ajoute alors 300 cm³ de dioxanne anhydre et on distille 300 cm³ d'éther ; on chauffe ensuite à reflux pendant 6 heures, puis on laisse à température ambiante pendant une nuit. On dilue à l'eau et extrait 3 fois à l'éther ; les phases organiques réunies fournissent après lavages et évaporation du solvant, un produit cristallisé au sein d'une huile jaune. On empâte le produit brut avec 5 cm³ de méthanol et on essore ; on lave sur filtre par 15 cm³ de méthanol ; on recueille ainsi 2,95 g de produit blanc, F = 131-141°. Par recristallisation dans 30 cm³ de méthanol on obtient après désolvatation : 1,82 g, F = 144-146° ; I.R. : ν_{max} = 1670 cm⁻¹ et 885 cm⁻¹ (> C = CH₂) et 3.500 cm⁻¹ (OH) ; $[\alpha]^{25} = +12^\circ \pm 1,5^\circ$. Des eaux-mères étendues d'eau, on peut encore essorer 0,673 g, F = 139-145° qui par recristallisation dans le méthanol fournissent 0,459 g, F = 144-145° (Rendement 53 %) $[\alpha]^{25} = +12^\circ$; $\nu_{max} = 882$ et 1649 cm⁻¹.

2) Acétylation

1,8 g d'hydroxy-3β méthylène-17(5α) androstane en solution dans 12 cm³ de pyridine sont traités par 9 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit de repos et addition abondante d'eau à la solution, on essore 1,996 g, F = 104-105° ; $[\alpha]^{25} = +4^\circ \pm 2^\circ$; I.R. : $\nu_{max} = 1670$ et 880 cm⁻¹ (> C = CH₂), 1750 cm⁻¹ (C = O), 1240 cm⁻¹ (ester). Une nouvelle recristallisation dans le méthanol, laisse le point de fusion inchangé.

Analyse	$C_{22}H_{34}O_2, \frac{1}{2} CH_4O$ (693,03)	Calc. % :	C 78,0	H 10,5
		Tr.	77,9	10,2

Après désolvatation à 80°, sous vide :

$C_{22}H_{34}O_2$ (330,49)	Calc. % :	C 80,0	H 10,4
	Tr.	80,4	10,1

Acétoxy-3 β diméthyl-17,17 18-nor (5 α) androstène-13

Une solution de 100 mg de Xa dans 2,5 cm³ d'acide formique est laissée au repos à température ambiante pendant 3 heures 1/2 ; le mélange réactionnel hétérogène donne un précipité huileux par addition d'eau, qui cristallise en présence d'un peu d'éther ; on essore 85 mg de produit ne donnant pas de dépression avec un échantillon préparé par A.M. Giroud [10], et dont le spectre I.R. est identique. Par recristallisation dans 2 cm³ de méthanol, on obtient 43 mg de longs cristaux incolores, F = 112°.

Acétoxy-3 β époxy-17 α ,20 21-nor (5 α) prégnane XIa

On ajoute goutte à goutte en 65 minutes à une solution refroidie dans un bain glace-sel de 1,65 g de Xa (5 mM) dans 15 cm³ de chloroforme, une solution elle-même refroidie, de 1,1 g d'acide p-nitroperbenzoïque (6 mM) dans 70 cm³ d'éther. On agite de temps en temps, la solution étant maintenue à 5° environ. La fiole bouchée est alors laissée au repos à température ambiante jusqu'au lendemain. Après filtration de l'acide p-nitrobenzoïque et lavages de la phase organique on recueille 1,75 g de produit cristallisé incolore, F = 113-115°. Par recristallisation dans 14 cm³ de méthanol on obtient 1,043 g de cristaux F = 114-116°. $[\alpha]^{25}_D = -10^\circ \pm 4^\circ$ (C = 0,5 %).

Pour analyse on recristallise dans le méthanol, F = 117-118°.

Analyse	C ₂₂ H ₃₄ O ₃ (346,49)	Calc. % :	C 76,3	H 9,9
		Tr.	76,6	9,6

Dihydroxy-3 β ,20 méthyl-17 β 18,21-binor (5 α) prégnène-13 XIIa

a) par action de l'acide acétique sur XIa : 200 mg d'époxyde XIa finement pulvérisé sont introduit dans 3 cm³ d'acide acétique et la suspension agitée magnétiquement pendant 3 heures, puis laissée une nuit au repos à la température ambiante. On dilue ensuite à l'eau et extrait à l'éther, les 210 mg de résine incolore obtenue sont saponifiés par 0,4 cm³ de soude dans 5 cm³ de méthanol, au reflux pendant 1/2 heure. Après reprise par l'eau, de fines aiguilles cristallisent qu'on essore : 160 mg, F = 171-175° ; I.R. : $\nu_{\max} = 3.450 \text{ cm}^{-1}$ (OH) ; par recristallisation dans l'acétone aqueuse 2:1, on obtient de belles aiguilles incolores, F = 180-181° ; $[\alpha]^{24}_D = -26^\circ \pm 4^\circ$ (Rendement 57 % en produit recristallisé).

Analyse	C ₂₀ H ₃₂ O ₂ (304,46)	Calc. % :	C 78,9	H 10,6
		Tr.	78,9	10,5

b) par action de l'acide formique-acide p-toluènesulfonique sur XIa.

700 mg de XIa sont traités comme il a été décrit pour la préparation de IVb, à partir de XIb. La résine jaune obtenue après saponification fournit par chromatographie sur une colonne de 20 g d'alumine préparée dans 20 cm³ de benzène, un seul produit cristallisé élué dans l'éther-benzène 1:1, F = 177-181°. Par recristallisation dans l'acétone aqueuse, on essore 172 mg de fines aiguilles incolores, F = 180-181°.

BIBLIOGRAPHIE

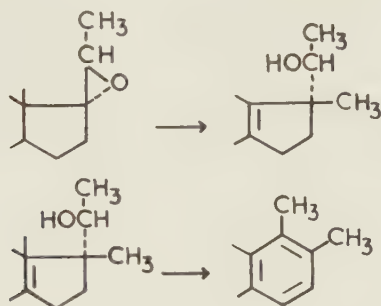
- [1] - K. MIESCHER et H. KÄGI - Helv. chim. Acta, (1949), 32, 761.
- [2] - G. STORK, H.N. KHASTGIR et A.J. SOLO - J. amer. chem. Soc., (1958) 80, 6457.
- [3] - W.F. JOHNS - J. org. Chem., (1961) 26, 4583.
- [4] - W.S. RAPSON et R. ROBINSON - J. chem. Soc. (1935) 1536.
- [5] - L. RUZICKA, M.W. GOLDBERG et E. HARDEGGER - Helv. chim. Acta, (1942), 25, 1680.
- [6] - M. VILKAS - Bull. Soc. chim. (1959) 1401.
- [7] - R. REICH, M. SUTTER et T. REICHSTEIN - Helv. chim. Acta, (1940), 23, 170.
- [8] - E. BATRES, G. ROSENKRANZ et F. SONDHEIMER - J. amer. chem. Soc. (1955) 77, 4155.
- [9] - L.F. FIESER - Experientia (1950) 6, 312.
- [10] - A.M. GIROUD - Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris (3e Cycle) 1961.
- [11] - G. WITTIG et U. SCHÖLLKOPF - Ber. (1954) 87, 1318.
- [12] - F. SONDHEIMER et R. MECHOULAM - J. amer. chem. Soc., (1957) 79, 5029.
- [13] - J. JOSKA, J. FAJKOŠ et F. ŠORM - coll. czech. chem. Comm. (1961) 26, 1650.
- [14] - N.L. WENDLER, R.P. GRABER et G.G. HAZEN - Tetrahedron (1958) 3, 144.
- [15] - H.L. HERZOG, C.C. JOYNER, M.J. GENTLES, M.T. HUGHES, E.P. OLIVETO, E.B. HERSHBERG et D.H.R. BARTON - J. org. Chem. (1957) 22, 1413.
- [16] - K. MENSLETER et A. WETTSTEIN - Ber. (1954) 87, 1301.
- [17] - R.B. TURNER - J. amer. chem. Soc. (1953) 75, 3489.
- [18] - M. USKOKOVIĆ, M. GUT et R.I. DORFMAN - J. amer. chem. Soc. (1959) 81, 4561.
- [19] - M. TIFFENEAU, P. WEILL, J. GUTMANN et B. TCHOUBAR - C.R. Acad. Sci. (1935) 201 277.
- [20] - I. ELPHIMOFF-FELKIN et Y. GAULT - C.R. Acad. Sci. (1958) 246 1871.
- [21] - A. HOREAU - Tetrahedron letters, (1961), 906.
- [22] - M. USKOKOVIĆ, M. GUT et R.I. DORFMAN - J. amer. chem. Soc., (1960), 82, 3668.
- [23] - S. WINSTEIN et R. ADAMS - J. amer. chem. Soc., (1948), 70, 838.
- [24] - W. BERGMANN et F. HIRSCHMANN - J. org. Chem. (1939) 4, 40.
- [25] - J. JACQUES et H.B. KAGAN - Bull. Soc. chim. (1956), 128.

- [26] - L. RUZICKA, P. MEISTER et V. PRELOG - *Helv. chim. Acta* (1947), 30, 867.
- [27] - M. SUTTER, C. MEYSTRE et T. REICHSTEIN - *Helv. chim. Acta* (1939), 22, 618.

CHAPITRE IV

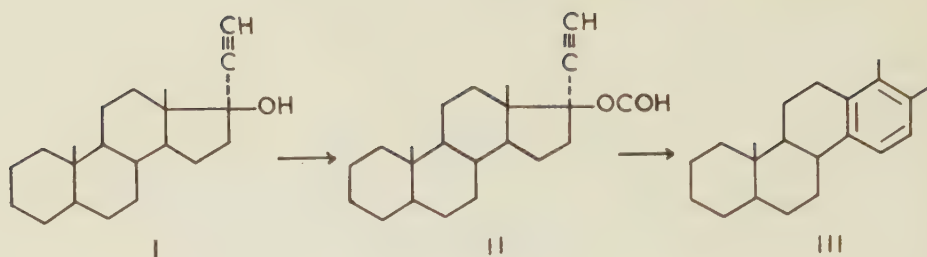
ESSAI D'INTERPRÉTATION DE LA DÉSHYDRATATION AROMATISANTE DES ÉTHYNYLCARBINOL-17 STÉROIDES

Nous avons vu au chapitre précédent que la formation d'un composé D aromatique à partir d'un époxyde - 17,20 pouvait s'interpréter par l'intermédiaire de deux transpositions de type Wagner-Merwein successives. L'isolement d'un alcool -20 résultant de la migration du méthyle 18 nous a permis de séparer les deux phases de la déshydratation aromatisante :



Pour éclairer le mécanisme de la déshydratation aromatisante des éthylnylcarbinol-17 stéroïdes, il eut été souhaitable d'isoler, de la même façon, le produit résultant d'une première migration.

Nous avons en vain traité par l'acide formique à froid et en dilution dans le chloroforme, l'éthylnylcarbinol-17 (5 α) androstane I dans l'espoir d'isoler ce produit intermédiaire. En suivant la réaction au cours du temps, par spectrographie infrarouge, nous avons constaté que le seul produit qui s'accumulait au sein du mélange réactionnel pour se transformer ensuite en composé aromatique III était un *formiate* que nous avons isolé: il s'agit du formoxy-17 β éthylnyl-17 α (5 α) androstane II, régénérant par saponification le carbinol de départ :

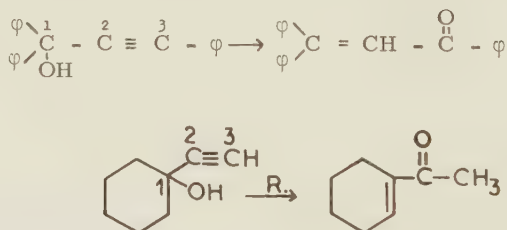


Devant l'impossibilité d'obtenir des renseignements sur le processus de cette aromatisation par l'isolement d'autres composés intermédiaires, nous nous bornerons à discuter le mécanisme de ce réarrangement des éthynyl-carbinols en tenant compte d'une part des analogies avec le cas des époxydes-17,20 et, d'autre part, des données concernant le mécanisme de la transposition de Rupe.

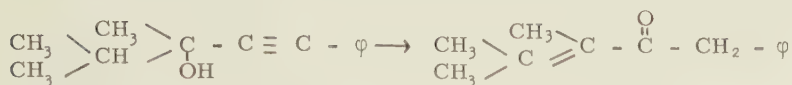
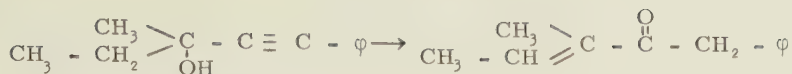
TRANSPOSITION DE RUPE -

1) Rappels bibliographiques.

Les carbinols acétyléniques se réarrangent généralement sous l'action des acides en composés carbonylés α,β insaturés. Cette transposition est connue sous le nom de transposition de Meyer-Schuster lorsque la réaction se traduit formellement par une migration 1,3 de l'hydroxyle, (migration de type propargylique). Lorsque le réarrangement correspond à un déplacement 1,2 de l'hydroxyle, on est en présence d'une transposition de Rupe [1]. C'est ainsi que le diphenyl (phényléthynyl) carbinol conduit au diphenyl-1,1 benzoyl-2 éthylène par transposition de Meyer-Schuster, tandis que l'éthynylcyclohexanol fournit par action de l'acide formique, l'acétyl-cyclohexène qui résulte de la transposition de Rupe :



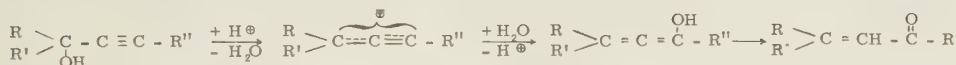
Ces deux types de réaction sont en général concurrents, et la structure de la cétone obtenue dépend en particulier de la nature des radicaux fixés sur le carbone porteur de la fonction alcool. En effet, alors que le diphenyl (phényléthynyl) carbinol donne lieu à la migration 1,3 de l'hydroxyle, Smismann et Coll [2] ont montré que le méthyl, éthyl- ou le méthyl isopropyl-(phényléthynyl) carbinol, par exemple, conduisaient respectivement au phényl 1 méthyl-3 pentène-2-one et au phényl-1 diméthyl-3,4 pentène-2-one, résultant de la transposition de Rupe :



La comparaison de ces derniers résultats et de ceux obtenus à partir du diphenyl (phényléthynyl) carbinol fait apparaître que la transposition de Rupe se produit préférentiellement à celle de Meyer-Schuster quand le carbinol acétylénique a la possibilité de se déshydrater aux dépens d'un hydrogène situé sur un atome de carbone en α du groupement hydroxyle. Mais cette condition n'est pas déterminante à elle seule ; c'est ainsi qu'Ansell et coll [3], ont montré que dans certains cas les carbinols acétyléniques pouvaient donner lieu simultanément aux deux types de transposition. Traité par l'acide formique, le méthyl-1 t-butyl-1 éthylnylcarbinol par exemple conduit à 33 % de cétone éthylnique issue de la transposition de Rupe et à 17 % d'aldéhyde provenant d'une transposition de Meyer-Schuster :

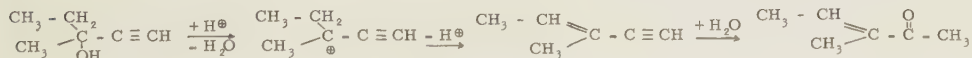


La formation des composés carbonylés insaturés résultant d'une transposition de Meyer-Schuster peut aisément s'interpréter par un mécanisme de type propargylique [1b] :



Par contre, le mécanisme de la transposition de Rupe est moins clair et a déjà fait l'objet de nombreuses discussions.

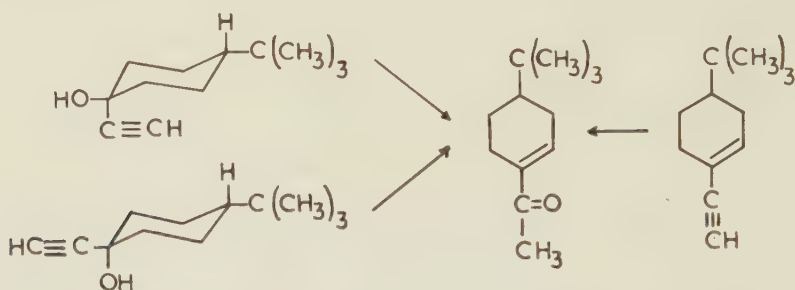
Le premier mécanisme envisagé par Mac Gregor [4] puis par Hennion et coll. [1b] tient compte de la compétition entre les deux types de réarrangement, qui implique au premier stade la formation de l'ion propargylique formé par départ du groupement hydroxyle. Dans ce cas, concurremment à l'attaque du solvant, cet ion se stabilise par perte d'un proton aux dépens d'un hydrogène en α conduisant à un composé vinylacétylénique qui s'hydrate ultérieurement en cétone :



Les auteurs ont en effet montré que le composé vinylacétylénique s'hydrate facilement en milieu acide pour conduire à la cétone cherchée et qu'il peut être isolé au cours de la réaction.

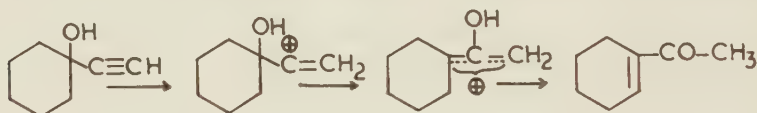
Récemment, Newman et Goble [5] ont apporté un argument en faveur de cette hypothèse, dans le cas des deux t-butyl-1 éthylnylcyclohexanols iso-

mères *cis* et *trans* qui conduisent tous deux à l'acétyl-1 t-butyl-4 cyclohexène ; dans cette transformation, le t-butyl-4 éthyngyl-1 cyclohexène peut être un intermédiaire puisqu'il est transformé en cétone plus vite que l'un ou l'autre des carbinols acétyléniques initiaux :



Newman [6] a cependant montré que ce mécanisme ne pouvait s'appliquer à la transposition de l'éthyngylcyclohexanol en acétylcyclohexène sous l'action d'une résine telle que la Dowex 50. Dans ces conditions, en effet, le catalyseur ne permet pas l'hydratation rapide de la triple liaison de l'éthyngylcyclohexène. Ces résultats l'ont conduit à proposer un second mécanisme qui tient compte du fait que l'acétyl-1 cyclohexanol n'étant pas déshydraté dans les conditions utilisées, (ce qui montre que l'hydratation de la triple liaison ne peut pas précéder la déshydratation de l'alcool tertiaire), un processus de type hydratation-déshydratation est à exclure.

Ce mécanisme fait intervenir au premier stade une protonation de la triple liaison ; une migration 1,2 de l'hydroxyle conduit alors à un carbocation dont la charge est située sur l'atome de carbone initialement porteur de la fonction alcool, pouvant se stabiliser aux dépens d'un hydrogène en α :

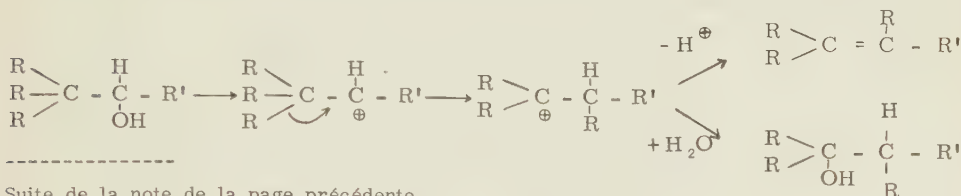


Ansell et coll. [3] ont également avancé cette interprétation pour la transposition de Rupe en milieu formique d'un certain nombre de carbinols acétyléniques. Dans le cas du méthyl, t-butyl éthyngylcarbinol par exemple, ils ont montré que l'hydratation de l'ène-yne correspondant (qu'ils isolent à côté des dérivés carbonylés) est lente et incomplète en présence d'acide formique⁽¹⁾.

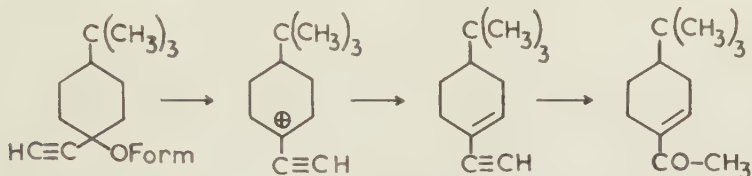
(1) L'application d'un tel mécanisme à la transposition de Rupe en milieu formique, appelle une remarque importante. En effet, Newman et Goble ont montré, dans le cas des t-butyl-1 éthyngylcyclohexanols, que l'acide formique provoquait en premier lieu l'estérification du carbinol tertiaire, réaction qu'ils considèrent comme secondaire, le formiate perdant ensuite les éléments de l'acide formique pour donner le carbocation correspondant :

Il est possible que les deux mécanismes invoqués interviennent concurremment dans la transposition de Rupe. Quoi qu'il en soit, tous deux impliquent la formation d'une charge positive sur le carbone initialement porteur de l'hydroxyle. Dans le cas général ce carbocation mésomère peut se stabiliser, soit par attaque du carbone 3 par le solvant (transposition de Meyer-Schuster), soit par perte d'un proton aux dépens d'un hydrogène en α pour fournir la cétone de Rupe.

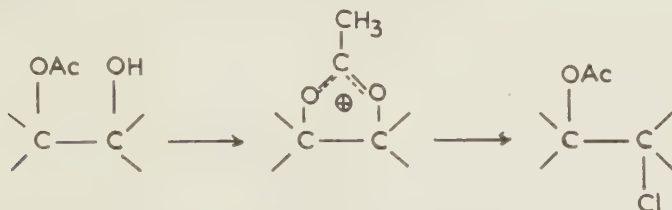
Il peut en aller autrement, lorsque le carbone situé en α est totalement substitué. L'ion carbonium peut alors évoluer par migration d'un des radicaux ou chaînons carbonés substituant le carbone en α , le nouvel ion carbonium formé pouvant se stabiliser soit par perte d'un proton aux dépens d'un hydrogène en α , soit par attaque du réactif :



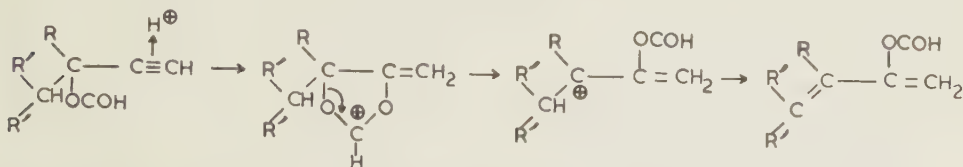
Suite de la note de la page précédente.



Nous verrons plus loin que le traitement formique des éthynylcarbinol-17 stéroïdes provoque également, dans un premier temps, la formation de l'ester formique (avec rétention de la configuration), et il est possible qu'il en soit ainsi dans le cas général. Dans ces conditions, on pourrait envisager que la formation du formiate ne soit pas une réaction secondaire, mais soit à l'origine du mécanisme postulant une migration 1,2. Winstein [7] a montré, en effet, qu'en milieu chlorhydrique, par exemple, un monoacétate d' α -glycol était transformé en chlorhydrine par l'intermédiaire d'un ion acétoxonium :



Si l'on admet qu'il se forme un ion de même type à partir du formiate acétylénique, la migration 1,2 serait facilitée par la formation du groupement formoxy, et aboutirait au formiate d'énol de la cétone correspondante :

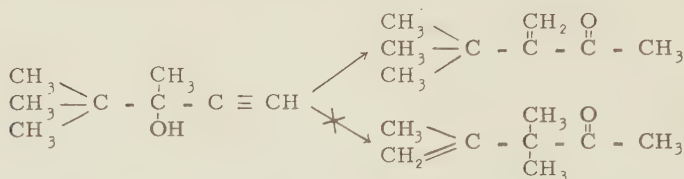


Cette hypothèse appelle des vérifications expérimentales que nous comptons entreprendre ultérieurement.

Les produits finalement obtenus résultent alors de la conjonction d'un des réarrangements précédents et d'une transposition rétropinacolique. Smissman et coll. [2] ont ainsi montré que le t-butyl (phényléthynyl) carbinol, traité en milieu formique conduisait à l'isopropylidène-1 méthyl-1 phényl-3 propanone-2 dont la chaîne carbonée résulte de la migration d'un des méthyles du radical t-butyl initial, suivie de la perte d'un proton :

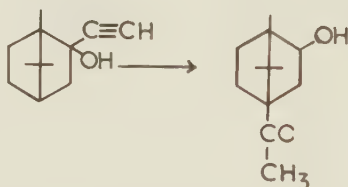


Cependant, en traitant en milieu formique l'éthynylcarbinol qui dérive de la pinacoline, Ansell et coll. n'ont pas isolé de produit qui résulterait d'une transposition rétropinacolique :



Dans ce cas en effet, il y a compétition entre la migration d'un des méthyles du radical tertibutyle et la déshydratation aux dépens d'un des hydrogènes du radical méthyle, cette dernière réaction fournissant une cétone α, β éthylénique plus stable que la cétone β, γ éthylénique qui résulterait de la transposition rétropinacolique.

Par contre, dans le cas d'un système rigide tel que l'éthynyl bornéol par exemple pour lequel cette compétition existe également, le produit qu'on obtient est l'acétyl-4 bornéol qui résulte de trois migrations de Wagner-Merwein successives et de la stabilisation de l'ion carbonium final par attaque du réactif [8] :

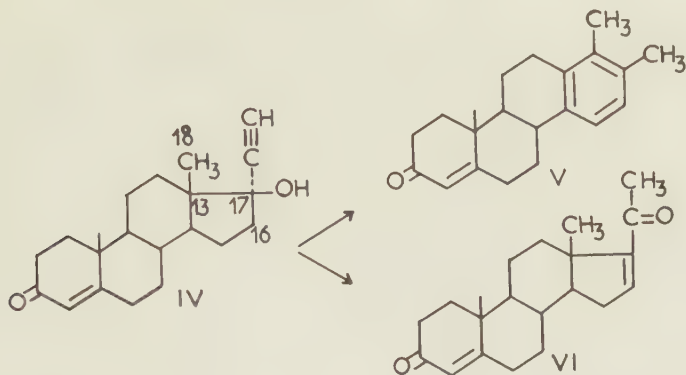


2) Cas des éthynylcarbinol-17 stéroïdes.

Compte-tenu de ce que nous avons vu précédemment concernant les possibilités de réarrangement rétropinacolique dans la transposition de Rupe, et abstraction faite des diverses possibilités d'hydratation de la fonction acétylénique, on peut considérer que les carbinols acétyléniques situés en position 17 des stéroïdes entrent dans la catégorie des composés capables, par l'intermédiaire d'un carbocation en 17, soit de se déshydrater aux dépens d'un hydrogène en α (en C_{16}) pour conduire à une cétone éthylénique, soit de donner lieu, par transposition rétropinacolique, à la migration en 17 du méthyle 18 situé sur le carbone 13 tertiaire.

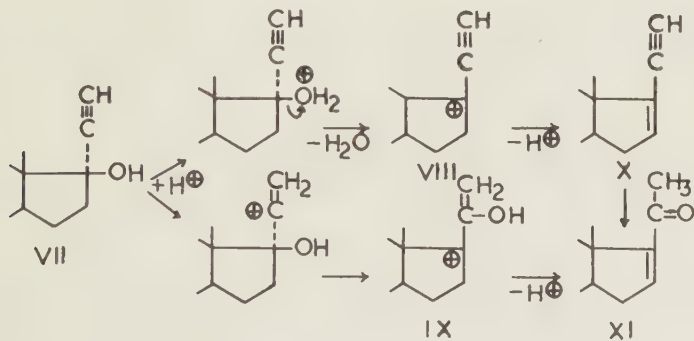
On peut admettre que la déshydratation aromatisante des éthynylcarbinol-17 stéroïdes résulte de cette seconde possibilité et donc, comme dans

le cas des époxydes, qu'elle procède en premier lieu par la migration du méthyle 18 en position 17, l'aromatisation du noyau D se produisant ultérieurement. Nous avons montré dans le cas particulier de l'éthynyltestostérone IV que, l'évolution de l'ion carbonium en 17, donnait effectivement lieu à deux réactions compétitives, puisque nous avons pu isoler du milieu réactionnel, à côté du composé aromatique V, une faible quantité de Δ^{16} -progestérone VI(1) :



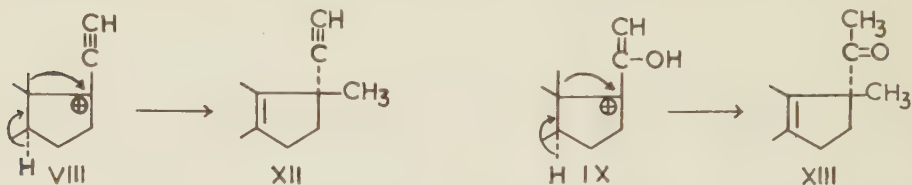
Le haut rendement obtenu en produit aromatique V, qui implique la prédominance de la transposition rétropinacolique par rapport à la déshydratation aux dépens d'un hydrogène situé en α , résulte selon toute vraisemblance d'une part, de la stéréochimie de la molécule qui facilite la migration du méthyle, et d'autre part, de la stabilité du composé aromatique formé.

D'après les données exposées plus haut sur le mécanisme de la transposition de Rupe, deux carbocations en 17 sont susceptibles de se former à partir d'un éthylnylcarbinol-17 de formule partielle VII : le carbocation VIII résultant de la protonation de l'hydroxyle suivie d'ionisation, et le carbocation IX provenant de la protonation préalable de la triple liaison suivie d'une migration 1,2 de l'hydroxyle :



(1) Cette cétone qui résulte de la transposition de Rupe est stable dans les conditions de la réaction.

La stabilisation de ces deux ions carbonium VIII et IX par perte d'un proton aux dépens de l'hydrogène en C₁₆ peut conduire au composé vinylacétylénique X et à la cétone XI. Si la stabilisation de ces carbocations s'effectue par migration du méthyle angulaire, puis par perte d'un proton aux dépens de l'hydrogène en 14, on peut alors obtenir deux composés XII et XIII susceptibles à priori comme nous le verrons de donner lieu à l'aromatisation du noyau D :

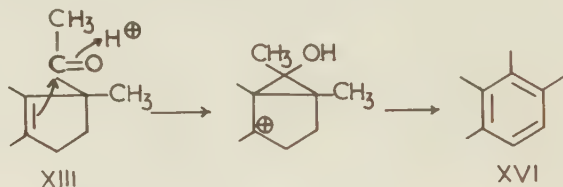


Bien que n'ayant pu isoler aucun produit pouvant constituer une étape intermédiaire dans la déshydratation aromatisante, nous pouvons cependant considérer, à ce stade de la discussion, que l'aromatisation du noyau D se produit selon toute vraisemblance à partir de l'un ou l'autre des composés XII et XIII. Nous envisagerons donc successivement les possibilités d'évolution en composés aromatiques de ces deux produits.

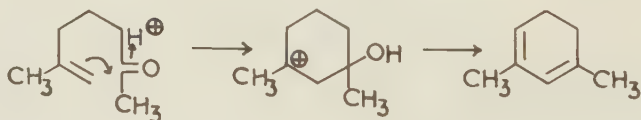
II - DESHYDRATATION AROMATISANTE DES ETHYNYLCARBINOL-17 STÉROÏDES -

1) Par l'intermédiaire de la cétone transposée XIII.

On pouvait envisager la transformation de cette cétone XIII en composé aromatique XVI par une réaction de Prins interne :



Meinwald et Yankeelov [9] ont en effet montré que sous l'action de l'acide sulfurique à 75 %, la méthyl-2 hepténone-6 conduisait au métadihydroxylène :

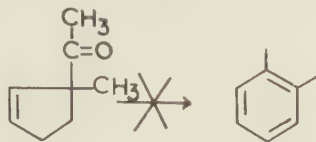


Nous avons cependant pu montrer qu'un tel mécanisme était assez peu probable dans le cas qui nous intéresse.

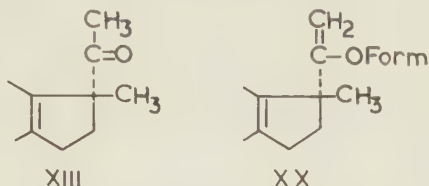
En effet, dans l'impossibilité où nous étions d'obtenir la cétone XIII(1), nous avons préparé l'acétyl-1 méthyl-1 cyclopentène-2, de même type, et

(1) Nous avons envisagé de préparer la cétone XIII à partir de l'alcool correspondant, par oxydation par le complexe acide chromique-pyridine ; nous n'avons cependant pas obtenu la cétone cherchée à l'état pur, probablement en raison d'une oxydation concurrente en position allylique (en 12 ou 15 ?).

l'avons soumis à l'action de l'acide formique ; Nous n'avons pas retrouvé d'o-xylène qui aurait dû résulter d'une réaction de Prins interne :



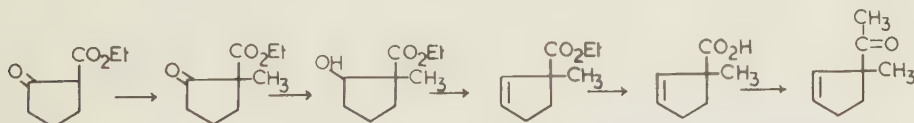
D'après ce que nous avons vu sur le mécanisme de la transposition de Rupe en milieu formique (voir Note p. 9) on aurait pu également envisager que ce ne soit pas la cétone libre XIII qui donne lieu à l'aromatisation du noyau D, mais le formiate d'énol correspondant XX



Là encore si ce mécanisme était vrai on s'expliquerait mal que l'acétyl-1 méthyl-1 cyclopentène-2 ne fournisse pas d'o-xylène, puisqu'en milieu formique en présence d'acide p-toluènesulfonique, la cétone devrait fournir du formiate d'énol, et que l'équilibre, même défavorable en faveur de ce dernier pourrait être déplacé au fur et à mesure de l'aromatisation :



Nous avons obtenu l'acétyl-1 méthyl-1 cyclopentène-2 à partir du cyclopentanone carbonate d'éthyle que nous avons méthylé [10] ; la fonction cétone a été réduite par le nickel de Raney et l'alcool obtenu déshydraté ; l'acide éthylénique résultant de la saponification, déjà obtenu par Robinson [11] par cette même séquence, a été condensé avec le méthyl-lithium [12]. Cette condensation nous a fourni de très faibles rendements en méthyl-cétone cherchée, après plusieurs échecs successifs ; ces résultats peuvent être attribués pensons-nous à l'encombrement stérique de l'acide utilisé.

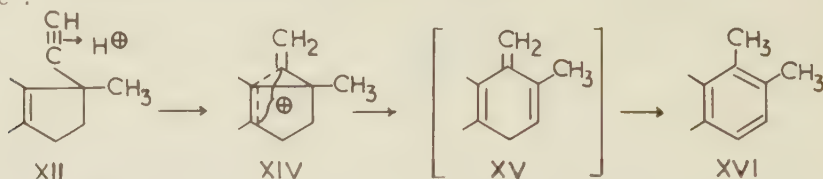


La recherche de l'o-xylène qui se serait éventuellement produit par traitement formique de cette cétone a été effectuée par chromatographie en phase gazeuse.

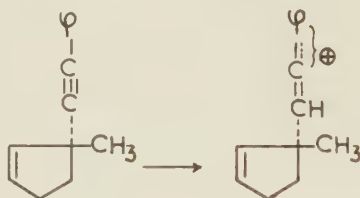
2) Par l'intermédiaire du composé acétylénique XII

Ce dérivé acétylénique, tout comme l'alcool homoallylique qui résulte de l'ouverture d'un époxyde 17,20 par l'acide acétique, est susceptible de

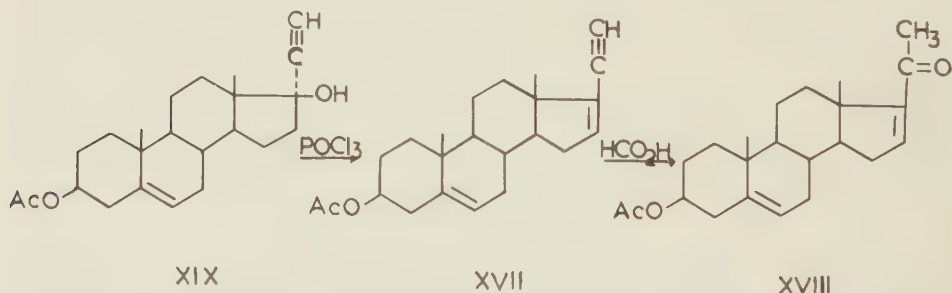
conduire par protonation de la triple liaison à un carbocation ponté XIV dont l'attaque nucléophile par le chaînon de cycle 13,17 fournit un triène XV pouvant se réarranger en composé D-aromatique XVI thermodynamiquement plus stable :



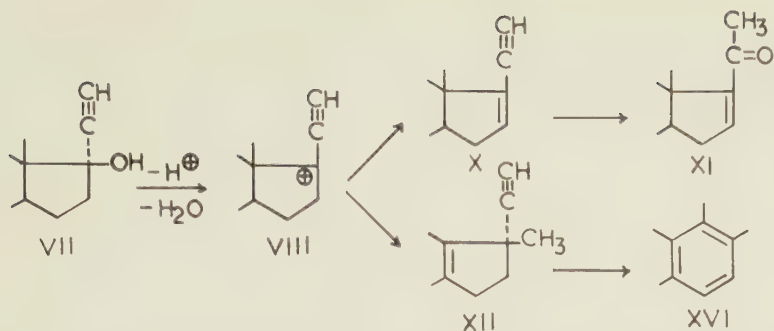
Ce mécanisme qui fait apparaître les analogies entre la déshydratation aromatisante des éthynylcarbinol-17 stéroïdes et celle des époxydes-17,20 permet également d'interpréter l'échec de la déshydratation aromatisante des phényléthynylcarbinols. Dans ce cas en effet, en raison de l'effet mésomère dû au radical phényle, la protonation de la triple liaison doit fournir un ion carbonium en 21, ne permettant plus alors l'attaque nucléophile par le chaînon de cycle :



Contrairement à ce que nous avons vu dans le cas précédent, aucun fait expérimental ne contredit la possibilité d'un tel mécanisme : nous avons en effet constaté que dans les conditions de la déshydratation aromatisante, l'acétoxy-3 β éthynyl-17 androstadiène-5,16 XVII s'hydrate en acétoxy-3 β oxo-20 prénadiène-5,16 XVIII qui résulterait d'une transposition de Rupe sur l'acétoxy-3 β hydroxy-17 β éthynyl-17 α prénène-5 XIX :



Or nous avons vu que dans certains cas, on isolait à côté du composé aromatique, une faible quantité de cétone éthylénique résultant de la transposition de Rupe. Ces deux produits peuvent donc résulter des deux possibilités d'évolution compétitives du même ion carbonium VIII ; la perte d'un proton aux dépens de l'hydrogène en 16 conduirait alors au composé vinylacétylénique X qui s'hydraterait ultérieurement en cétone éthylénique XI, tandis que la migration du méthyle, suivie de la perte d'un proton aux dépens de l'hydrogène en 14 fournirait le composé acétylénique transposé XII transformable en dérivé aromatique XVI :



En résumé, nous pensons que, d'une part la discussion du mécanisme de la transposition de Rupe, les analogies avec le mécanisme de l'aromatization des époxydes-17, 20, d'autre part, et enfin les faits expérimentaux rassemblés, permettent d'avancer comme valable le dernier mécanisme invoqué. Une confirmation définitive de ces hypothèses ne pourra être apportée que par l'isolement ou la préparation du composé acétylénique transposé XII et par l'étude exhaustive de la transposition de Rupe. Nous pensons d'ailleurs nous intéresser ultérieurement à ces problèmes.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Formoxy-17 β éthynyl-17 α (5 α) androstane II

a) Evolution au cours du temps, d'une solution d'hydroxy-17 β éthynyl-17 α (5 α) androstane I dans l'acide formique en présence d'acide p. toluènesulfonique.

Le composé acétylénique I n'étant pas soluble dans l'acide formique froid, on le dissout préalablement dans le chloroforme ; la réaction est suivie au cours du temps par spectrographie infra-rouge :

On utilise des prises d'essais de 50 mg de I dans 1 cm³ de CHCl₃ et 1,5 cm³ d'acide formique en présence d'une pointe de spatule d'acide p.toluènesulfonique ; après reprise par l'eau et extraction à l'éther, on réalise le spectre I.R. du résidu en solution dans 0,8 cm³ de chloroforme. Après 3 heures on constate la disparition quasi totale de la bande OH à 3.800 cm⁻¹ tandis que deux bandes intenses sont apparues à 1.730 cm⁻¹ (C=O ester) et 1.180 cm⁻¹ (formiate). Après 15 heures, l'intensité des bandes esters a diminué, et elles ont complètement disparu au bout de 100 heures.

b) A une solution de 2,5 g d'hydroxy-17 β éthynyl-17 α (5 α) androstane I dans 50 cm³ de chloroforme on ajoute 75 cm³ d'acide formique et 300 mg d'acide p.toluènesulfonique ; la solution homogène résultante est laissée au repos à température ambiante pendant 3 heures 15 minutes, temps au bout duquel la solution se trouble. On reprend alors par l'eau et extrait à l'éther ; l'évaporation du solvant fournit 2,47 g de produit cristallisé F = 119-123° ; par recristallisation dans 23 cm³ d'acétone aqueuse 7:1 on essore 1,13 g de cristaux, F = 132-134° ; une nouvelle cristallisation dans 25 cm³ de méthanol fournit 668 mg de fines aiguilles, F = 138-139° ; $[\alpha]^{22} = -59^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$.

Analyse	C ₂₂ H ₃₂ O ₂ (328,48)	Calc. %	C 80,4	H 9,8
		Tr.	80,9	10,0

Saponification du formiate précédent II

100 mg de II sont saponifiés dans 2 cm³ d'éthanol en présence de 0,3 cm³ de soude concentrée, au reflux pendant 1 heure. Après reprise par l'eau, on essore 89 mg, F = 156-157°, ne donnant pas de dépression avec un échantillon de I.

Diméthyl-17,17a 18-nor D-homo (5 α) androsta-triène-13,15,17(17a) III :

Une solution de 450 mg de II, 9 cm³ de chloroforme, 14 cm³ d'acide formique et 60 mg d'acide p.toluènesulfonique est abandonnée à la température de la pièce pendant 96 heures ; le mélange réactionnel hétérogène est alors repris par l'eau et extrait à l'éther ; on recueille ainsi 385 mg d'huile jaune partiellement cristallisée qu'on recristallise dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle ; on essore, en 2 jets, 128 mg de III, F = 156-158°, identique à un échantillon obtenu à partir de l'éthynylcarbinol libre I.

Acétoxy-3 β céto-20 prégnadiène-5,16 XVIII

Une suspension de 500 mg d'acétoxy-3 β éthynyl-17 androstadiène-5,16, XVII, dans 10 cm³ d'acide formique en présence de 50 mg d'acide p.toluènesulfonique est agitée pendant 5 heures 30, puis laissée au repos une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel brun, trouble, repris par l'eau, donne une huile qui cristallise par addition d'éther. On essore 470 mg, F = 137-150° ; Spectre IR : $\nu_{\max}$ = 1750 cm⁻¹ (C = O ester), 1680 cm⁻¹ (C = O conjugué) 1600 cm⁻¹ ($>C = C<$ conjugué) 1250 cm⁻¹ (ester). On chromatographie sur 14 g d'alumine :

Fractions	Solvants	Volume cm ³	Poids de substance éluée (mg)	Observations
1	benzène	15	91	F = 156-162° par recristallisation dans l'acétone aqueuse on obtient 46 mg, F = 163-169°.
2	benzène	45	147	F = 163-170°
3	benzène	15	15	F = 169-171°
4	Ether-benzène 1:20	60	138	F = 169-174°
5	Ether-benzène 1:20	45	93	résine incristallisable

Aucune de ces fractions ne donne de dépression de point de fusion en mélange avec un échantillon authentique d'acétate de pregnadiénolone [[10] indique F = 170-173°].

Action de l'acide formique sur l'acétoxy-3 β céto-20 prégnadiène-5,16 XVIII:

Une solution de 1 g d'acétate de pregnadiénolone XVIII dans 10 cm³ d'acide formique est portée une heure à reflux en présence d'acide p.toluènesulfonique. Après reprise par l'eau, on essore le corps initial.

Céto-1 méthyl-2 carbéthoxy-2 cyclopentane

Préparé selon Vavon et Horeau [7]. A partir de 50 g d'éther de Dieckmann, on obtient 32,07 g, E₁₃ = 102-102,5° [[7] indique E₉ = 100-101°].

Hydroxy-1 méthyl-2 carbéthoxy-2 cyclopentane

32 g du produit précédent en solution dans 80 cm³ d'éthanol sont hydrogénés en présence de 8 cuillers à café de Ni de Raney (conservé sous l'eau), le produit fixe 4,3 l d'hydrogène (1 équivalent d'H₂ = 4,5 l) en 4 heures environ. Après filtration du catalyseur qu'on lave abondamment à l'éther, on recueille par distillation, 27, 57 g, E₁₅ = 107-110°, n_D^{21,5} = 1,4549. I.R. : $\nu_{\max} = 3700 \text{ cm}^{-1}$ (OH).

Méthyl-1 carbéthoxy-1 cyclopentène-2

Une solution de 20,5 cm³ d'alcool précédent dans 20 cm³ de benzène est portée 15 minutes au reflux en présence de 5 g de P₂O₅. On distille en recueillant la fraction E₂₄ = 70-110° (22,358 g). Par redistillation on sépare 10,834 g, E₂₅ = 76-78° n_D^{25,5} = 1,4401. Les queues sont redistillées sur P₂O₅ et fournissent encore 1,706 g, E₂₀ = 69,71°, n_D^{25,5} = 1,4401 ; le spectre I.R. ne présente plus la bande caractéristique de la fonction alcool ; le produit ne fournit qu'une bande en chromatographie en phase gazeuse (colonne : silicone SE 30/10 % chromosorb W, appareil: "Aerograph "Wilkins ; t = 146° ; gaz vecteur : N₂) [[8] indique E₁₃ = 70-71°].

Acide méthyl-1 cyclopentène-2- oïque-1

28,6 g d'ester précédent, 35 cm³ de méthoxy-éthanol et 30 cm³ de soude concentrée sont portés 40 minutes au reflux ; on chasse 40 cm³ de solution, reprend par l'eau et 18 cm³ d'acide acétique ; on sature de sel et extrait à l'éther. Par distillation, on récolte 19,87 g : E₂₄ = 120-121°, n_D^{22,5} = 1,4607 [[8] indique E₁₄ = 110°].

Méthyl-1 acétyl-1 cyclopentène-2

Une solution de méthyl-lithium dans l'éther, préparée à partir de 2,01 g de lithium laminé au marteau, 100 cm³ d'éther et 9 cm³ d'iodure de méthyle, est siphonnée sous azote dans une ampoule à brome placée sur un ballon à trois tubulures contenant 7,7 g d'acide précédent dans 80 cm³ d'éther anhydre ; la solution organométallique est introduite goutte à goutte en 45 minutes, toujours sous azote et sous agitation mécanique ; le dégagement de méthane est visible pendant la première partie de l'addition, tandis que le mélange réactionnel jaunit d'abord puis se décolore à nouveau. On continue à agiter pendant 40 minutes après la fin de l'addition, puis on laisse au repos à température ambiante pendant une nuit. Le mélange réactionnel est alors porté au reflux pendant 30 minutes ; après refroidissement et reprise par l'eau (échauffement), la phase aqueuse séparée est extraite à l'éther ; les phases organiques réunies sont lavées au bicarbonate de sodium 5 % puis à l'eau (en présence d'hyposulfite) et séchées sur sulfate de sodium. Par distillation on récolte 1,48 g de liquide à peu près incolore, E = 155-159° ; I.R. : $\nu_{\max} = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (C = O). Odeur camphrée. Le chromatogramme en phase gazeuse révèle la présence d'une faible quantité d'impureté (même colonne que précédemment, t = 142°).

Dans la phase aqueuse acidifiée par HCl, on récupère après extraction puis distillation 4,85 g d'acide initial.

Semicarbazone

A une solution de 90 mg de cétone dans 6 cm³ d'éthanol on ajoute une solution de 90 mg de chlorhydrate de semicarbazide et 132 mg d'acétate de sodium dans 1,2 cm³ d'eau ; la solution est tiédie au bain-marie puis laissée

au repos à température ambiante pendant une nuit. On ajoute 10 cm³ d'eau ; la semicarbazone cristallise lentement ; on laisse au repos pendant 24 heures puis ajoute à nouveau 10 cm³ d'eau ; après 24 heures, on essore 68 mg de cristaux blancs, F = 176° qu'on recristallise dans 3,5 cm³ de benzène : 42 mg, F = 176°.

Analyse	C ₉ H ₁₅ ON ₃ (181,23)	Calc. %	C 59,6	H 8,3	N 23,2
		Tr.	59,8	8,5	23,0

Traitement du méthyl-1 acétyl-1 cyclopentène-2 par l'acide formique

813 mg de cétone précédente sont mis en solution dans 10 cm³ d'acide formique en présence de 50 mg d'acide p.toluènesulfonique, et le mélange réactionnel est laissé au repos à température ambiante pendant 22 heures ; on reprend par l'eau et extrait à l'éther ; la phase étherée est lavée jusqu'à neutralité et séchée sur SO₄Na₂. La majeure partie de l'éther est distillée avec précaution (pression ordinaire, bain à 50°) ; la solution restante, colorée, est chromatographiée en phase gazeuse. (Colonne : Silicone SE 30/10 % chromosorb W ; t = 139° ; gaz vecteur : N₂). Le chromatogramme révèle le pic dû à l'éther ; celui dû à l'impureté que contenait la cétone, et le pic de la cétone initiale ; il a été comparé au chromatogramme d'un mélange synthétique à 10 % de xylène et de la cétone utilisée ; dans ce cas le pic intense dû au xylène apparaît entre celui dû à l'impureté et celui dû à la cétone.

BIBLIOGRAPHIE

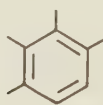
- [1] - a) Voir A.W. JOHNSON - Acetylenic alcohols, I page 124.
b) G.F. HENNION, R.B. DAVIS et D.E. MALONEY - J. amer. chem. Soc. (1949) 71 2813.
- [2] - E.E. SMISSMAN, R.H. JOHNSON, A.W. CARLSON et B.F. AYCOCK - J. amer. chem. Soc. (1956) 78, 3395.
- [3] - M.F. ANSELL, J.W. HANCOCK et W.J. HICKINBOTTOM - J. chem. Soc. (1956) 911.
- [4] - W.S. MAC GREGOR - J. amer. chem. Soc. (1948) 70 3953.
E.T. CLAPPERTON et W.S. MAC GREGOR - J. amer. chem. Soc. (1950) 72 2501.
- [5] - M.S. NEWMAN et P.H. GOBLE - J. amer. chem. Soc. (1960) 82 4098.
- [6] - M.S. NEWMAN - J. amer. chem. Soc. (1953) 75 4740.
- [7] - R. BOSCHAN et S. WINSTEIN - J. Amer. Chem. Soc. (1956) 78 4921.
- [8] - M. KAGAWA - Chem. Abstr. (1961) 1682.
- [9] - J. MAINWALD et J.A. YANKEELOV Jr. - J. amer. chem. Soc. (1958) 80 5266.
- [10] - G. VAVON et A. HOREAU - Bull. Soc. chim. (1934) 1 1703.
- [11] - W.S. RABSON et R. ROBINSON - J. chem. Soc. (1935) 1533.
- [12] - H. KAPPELER et M. SCHINZ - Helv. chim. Acta (1954) 37 961.
- [13] - D.H. GOULD, H. STAENDLE et E.B. HERSHBERG - J. amer. chem. Soc. (1952) 74 3685.

CHAPITRE V

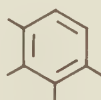
ÉTUDE DES STÉROIDES D-AROMATIQUES PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

En même temps que nous apportions des preuves chimiques concernant la structure des composés D-aromatiques, démonstration dont l'exposé fait l'objet du second chapitre de ce travail, nous avons parallèlement cherché à utiliser l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire, d'une part à la détermination des positions des méthyles sur le noyau D aromatique, et d'autre part, à celle des positions relatives des substituants éthyle et méthyle dans le composé résultant de la déshydratation aromatisante du propynylcarbinol.

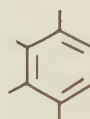
Nous avons d'abord envisagé d'utiliser pour cette étude, les données déjà connues concernant les raies caractéristiques des hydrogènes situés sur les cycles [1]; celles-ci nous ont en effet permis de conclure à la présence de deux hydrogènes en position ortho. Cependant, ce résultat ne fournissait aucun renseignement supplémentaire par rapport à ceux fournis par la spectrographie infrarouge, puisqu'il ne permettait pas non plus de choisir entre les trois formules partielles A, B et C :



A



B



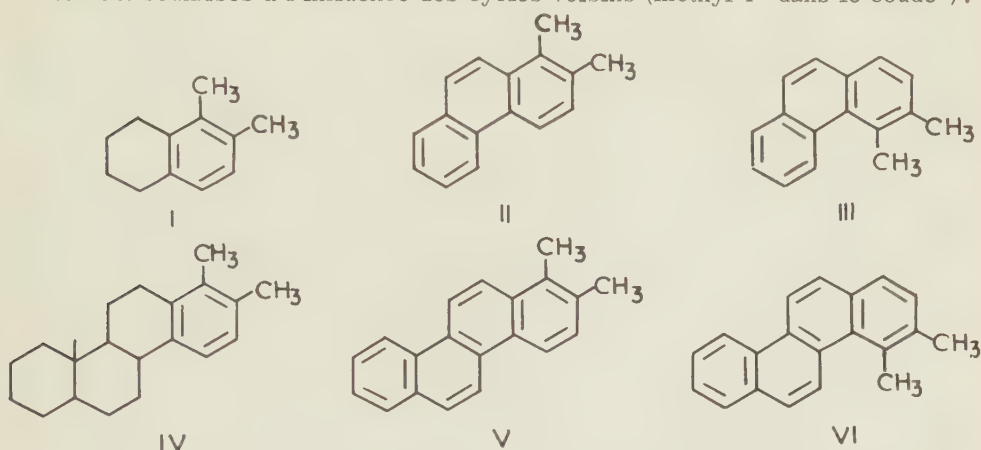
C

Il restait donc à tenter d'utiliser les raies caractéristiques des substituants eux-mêmes, sur lesquelles à notre connaissance, on ne possède aucune donnée.

Nous avons tout d'abord préparé de façon univoque des tétralines différemment substituées sur le noyau aromatique, afin de déterminer les raies caractéristiques des substituants [2]; nous avons également préparé à titre de référence les diméthyl-1,2 et 3,4 phénanthrènes, dont nous avons comparé les spectres R M N à ceux des chrysènes (voir chap. II) dont nous voulions déterminer la structure. La confrontation des différentes données qui nous a permis de retrouver les résultats obtenus par voie chimique constitue la première partie de ce chapitre; dans une seconde partie, nous décrirons les synthèses des tétralines et des phénanthrènes utilisés pour cette étude.

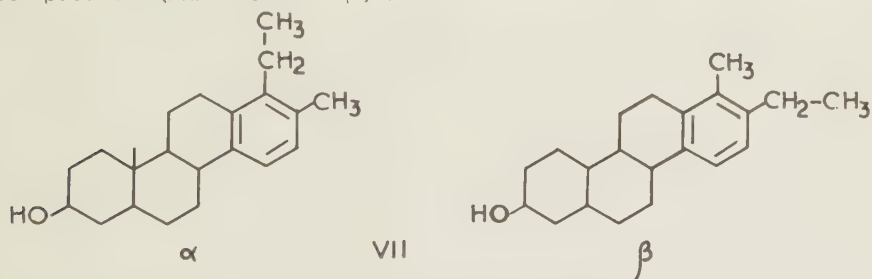
I - DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES COMPOSES RESULTANT DE LA DESHYDRATATION AROMATISANTE DES ETHYNYLCARBINOL-17 STEROIDES -

La comparaison des spectres de R M N⁽¹⁾ de la diméthyl-tétraline I, du diméthyl-1,2 phénanthrène II et du diméthyl-3,4 phénanthrène III nous a permis de constater que l'écart entre les raies caractéristiques des méthyles aromatiques était de 0,13 p.p.m. et 0,12 p.p.m. dans les deux premiers cas, et beaucoup plus élevé pour le diméthyl-3,4 phénanthrène; dans ce dernier cas, l'écart de 0,36 paraît caractéristique des positions 3 et 4 plus immédiatement soumises à l'influence des cycles voisins (méthyl-4 "dans le coude").



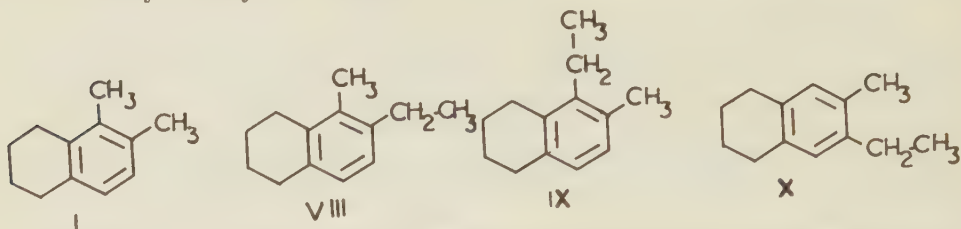
Le carbure IV et le chrysène V⁽²⁾ qui en dérive par aromatisation, possèdent également deux bandes caractéristiques des méthyles substituants, dont l'écart est 0,12 et 0,13 p.p.m. respectivement; ce résultat nous conduisait donc à attribuer à IV, une structure diméthylée-17, 17a (formule A) et au chrysène correspondant, la structure du diméthyl-1,2 chrysène; nous avons par la suite vérifié sur un échantillon de diméthyl-3,4 chrysène IV fourni par le Professeur Ansell, que l'écart entre les deux bandes caractéristiques des méthyles était effectivement de 0,36 p.p.m. comme pour le diméthyl-3,4 phénanthrène.

Nous avons alors cherché à utiliser les résultats précédents à la détermination des positions respectives des groupements méthyle et éthyle dans le composé VII (formule α ou β) :



- (1) Ces mesures ont été effectuées par M. le Prof. R. Freyman, sur appareil Trub Tauber (25 MHz, bandes latérales, repère interne cyclohexane avec (δ TMS = 0) et ont déjà donné lieu à une note aux Comptes-rendus de l'Acad. des Sc. [2].
- (2) Les mesures concernant le chrysène V ont été effectuées par le Dr Melera, Zürich (appareil Varian, 60 MHz) que nous remercions très vivement.

Lorsqu'on compare les spectres, en s'intéressant aux seules raies caractéristiques des méthyles aromatiques, de la diméthyl-1,2 tétraline I, de la méthyl-1 éthyl-2 tétraline VIII, de l'éthyl-1 méthyl-2 tétraline IX et de la méthyl-2 éthyl-3 tétraline X :



on peut voir que des deux raies présentes dans le spectre du premier composé, seule subsiste, dans celui du deuxième, la raie caractéristique du méthyle-1; dans les spectres des deux derniers corps seule la raie caractéristique du méthyle-2 apparaît.

De même la comparaison du spectre de VII avec celui du composé 17, 17a diméthylé IV, nous a permis d'attribuer la formule α au composé VII. En effet, le carbure IV possède 2 raies caractéristiques des méthyles à $\delta = 2,19$ et $2,31$ p.p.m. La première correspondant au CH_3 en position 17a, la seconde au CH_3 en position 17; le spectre de VII ne révèle plus par contre, qu'une seule bande caractéristique du méthyle, à $\delta = 2,33$ p.p.m., ce qui correspond bien à l'existence d'un seul méthyle en position 17.

Cette méthode d'investigation par R. M. N. s'est donc révélée fructueuse pour la détermination des problèmes de structure qui nous intéressaient. Elle nous a surtout permis de dégager l'influence, sur les spectres de R. M. N. des systèmes aromatiques, de la position des substituants.

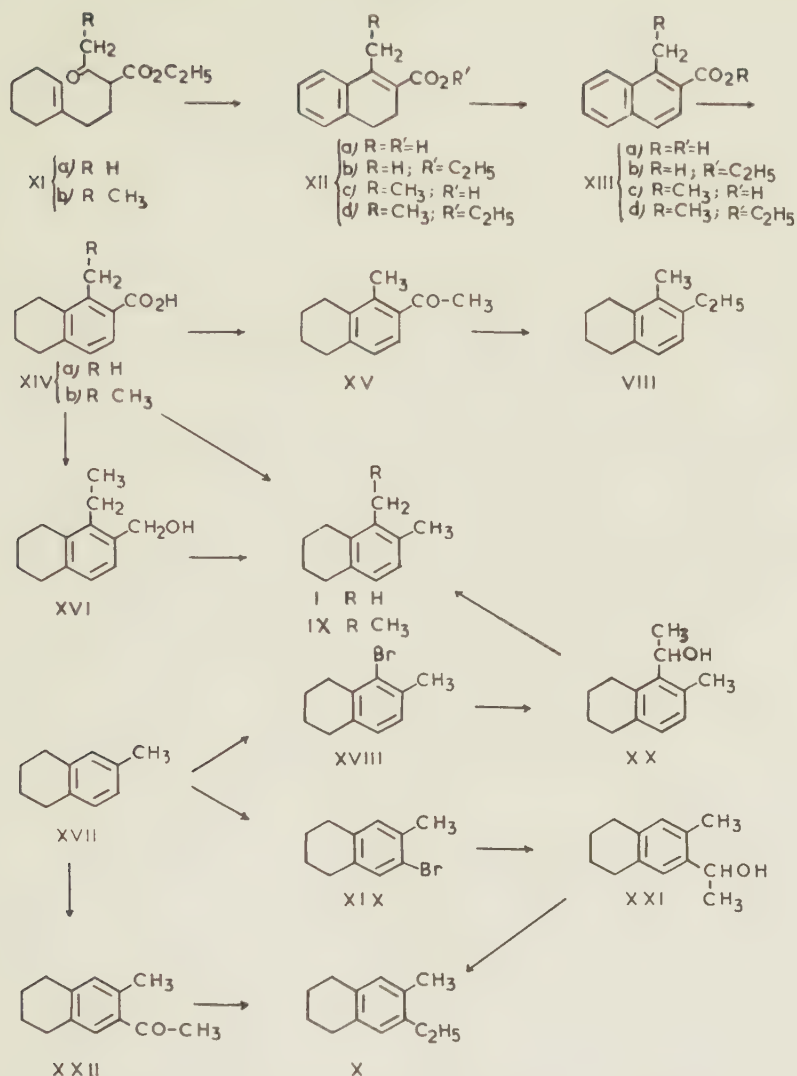
II - SYNTHÈSE DES TÉTRALINES SUBSTITUÉES ET DES METHYL-PHENANTHRENES UTILISÉS DANS L'ÉTUDE DE LA RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLEAIRE -

Voir Tableau I.

1) Diméthyl-1,2 et méthyl-1 éthyl-2 tétralines.

Le produit de départ pour la synthèse de la diméthyl-1,2 tétraline I et de la méthyl-1 éthyl-2 tétraline VIII est l'acide méthyl-1 naphthoïque-2 XIIIa, déjà obtenu par Von Auwers [3]. Nous avons répété la préparation de cet acide, en la modifiant un peu dans le détail. En particulier, le rendement de la condensation entre le bromure de phényléthyle et le dérivé sodé de l'acétylacétate d'éthyle peut être considérablement augmenté, si, en tenant compte des observations de Cohen et coll. [4] à propos d'un cas voisin, on opère en présence d'un gros excès d'ester β -cétonique. La déshydrogénation de l'acide dihydronaphtoiqe XIIa, par le brome, ne conduit pas à des résultats satisfaisants; on ne peut en effet éviter la formation d'un produit bromé, qui n'a pas été étudié, mais qui diminue de façon appréciable le rendement en produit pur XIIIa. Nous avons donc effectué la déshydrogénation par le soufre, sur l'ester éthylique correspondant XIIb; il est dans ce cas nécessaire d'éliminer les traces de produits soufrés que contient l'acide méthyl-naphtoiqe et qui empoisonnent le catalyseur lors de l'hydrogénation ultérieure; on traite pour cela le produit brut de la déshydrogénation par le nickel de Raney.

Tableau I



L'hydrogénation catalytique de l'acide méthyl-1 naphtoïque-2, XIIIa, nous a fourni l'acide méthyl-1 tétrahydro-5,6,7,8 naphtoïque-2, XIVa; cette méthode d'accès à l'acide XIV repose sur des observations selon lesquelles, contrairement à l'hydrogénation des acides naphtoïques par le sodium et l'alcool qui sature le noyau porteur du groupement carboxylique [5], l'acide naphtoïque-1 par exemple est hydrogéné en présence de platine (à la température ordinaire, sous 3 atmosphères) en acide tétrahydro-5,6,7,8 naphtoïque-1 [6]. J. Jacques, S. Julia et A. Horeau [7] avaient également observé qu'en opérant en présence de platine Adams dans l'acide acétique à 40-50° les acides du type allénolique sont hydrogénés rapidement en acides tétraliques dans lesquels le noyau saturé est celui qui ne comporte pas de substitution.

A partir de l'acide méthyl-1 tétrahydronaphtoïque-2 XIVa, on peut obtenir, par réduction au moyen du complexe hydruure de lithium-aluminium-chlorure d'aluminium la diméthyl-1,2 tétraline I, ou, en passant à la méthylcétone XV par action du méthyllithium, selon la méthode classique, la réduire par le complexe hydruure de lithium et d'aluminium-chlorure d'aluminium en méthyl-1 éthyl-2 tétraline VIII, dont le spectre infrarouge présente une seule bande intense dans la région $900-650\text{ cm}^{-1}$, à 809 cm^{-1} .

2) Éthyl-1 méthyl-2 tétraline.

Disposant au laboratoire de la méthyl-2 tétraline XVII [8], nous avons d'abord pensé pouvoir préparer de l'éthyl-1 méthyl-2 tétraline IX à partir de la bromo-1 méthyl-2 tétraline XVIII. Mayer et coll. [9] ont en effet décrit la bromuration de la méthyl-2 tétraline puis la transformation du bromure obtenu en dérivé magnésien, qui fournit par carbonatation l'acide méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtoïque-1. En répétant l'opération décrite par ces auteurs, on obtient effectivement un bromure $E_{16} = 149-150^\circ$, avec un très bon rendement; après un essai infructueux de condensation du magnésien de ce bromure sur le sulfate diéthylique, nous l'avons fait réagir sur l'acétaldéhyde ce qui nous a permis d'obtenir le carbinol correspondant avec un rendement de 66 %; par hydrogénolyse, ce dernier nous a fourni un carbure $E_{15} = 132^\circ$. Cependant le spectre infrarouge de ce carbure présente dans la région des fréquences de vibration C - H hors du plan des composés aromatiques, deux bandes relativement fortes et d'égales intensités à 862 et 799 cm^{-1} ; cette observation suggérait qu'on était en présence de deux produits en quantités presque égales, dont l'un, révélé par l'absorption à 799 cm^{-1} (benzène 1, 2, 3, 4 tétrasubstitué) était l'éthyl-1 méthyl-2 tétraline cherchée, et l'autre absorbant à 862 cm^{-1} (benzène 1, 2, 4, 5 tétrasubstitué : $870-855\text{ cm}^{-1}$), la méthyl-2 éthyl-3 tétraline; la bromuration de la méthyl-2 tétraline était donc intervenue à la fois en position 1 et 3 pour donner lieu au mélange de bromures XVIII et XIX. Il nous fallait donc envisager pour la préparation de l'éthyl-1 méthyl-2 tétraline, une autre synthèse ne comportant pas d'incertitude.

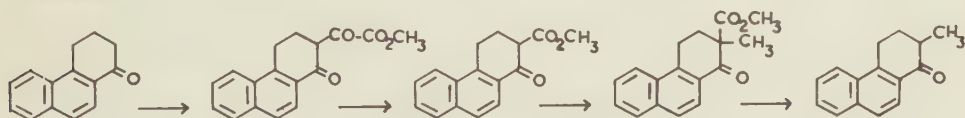
Nous avons utilisé une suite de réactions semblable à celle qui nous a permis d'obtenir la diméthyl-1,2 tétraline, en condensant sur le bromure de phényléthyle, le dérivé sodé du propionylacétate d'éthyle au lieu de l'acétylacétate d'éthyle; un schéma analogue nous a permis d'obtenir l'acide éthyl-1 tétrahydronaphtoïque XIVb. Bien qu'il soit possible, ainsi que nous l'avons vu, de réduire directement le groupe carboxyle en méthyle nous avons trouvé plus avantageux de passer par l'alcool intermédiaire XVI qui est facilement hydrogénélysé en produit IX cherché. Dans la zone de fréquences infrarouge considérée, il n'existe plus qu'une bande vraiment intense à 800 cm^{-1} .

3) Méthyl-2 éthyl-3 tétraline.

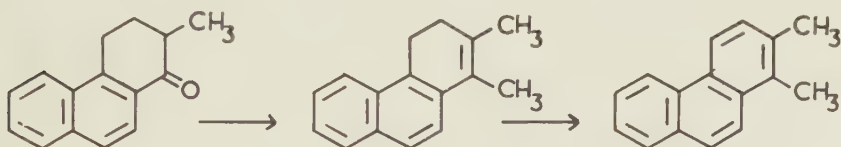
La synthèse de la méthyl-2 éthyl-3 tétraline a été effectuée à partir de l'acétyl-3 méthyl-2 tétraline XXII, préparée par réaction de Friedel et Craft sur la méthyl-2 tétraline, dans les conditions décrites par Karrer et Epprecht [10] : à la différence de ces auteurs, nous avons obtenu l'acétyl-3 méthyl-2 tétraline cristallisée. (L'acétyl méthyl tétraline ainsi obtenue fournit par action de l'hypobromite de sodium, l'acide méthyl-2 tétrahydronaphtoïque-3, unique, avec un rendement de 72 %). Par réduction au moyen du complexe hydruure de lithium aluminium-chlorure d'aluminium, on obtient la méthyl-2 éthyl-3 tétraline X avec un rendement d'environ 60 %. Le spectre infrarouge de ce composé présente dans la région intéressante une seule bande intense à 865 cm^{-1} .

4) Diméthyl phénanthrènes.

Les diméthyl-1,2 et 3,4 phénanthrènes ont été préparés respectivement à partir des céto-1 et 4 tétrahydro-1, 2, 3, 4 phénanthrènes, suivant des schémas analogues. La méthode consiste à méthyler en α de la cétone par une suite de réactions décrites dans les deux cas par Bachmann et coll. [11b et 11c] : par action de l'oxalate de méthyle sur la phénanthrone, on obtient le glyoxalate qui est décarbonylé en α -carbométhoxyphénanthrone. La méthylation suivie de saponification conduit alors à l' α -méthylphénanthrone cherchée :



Par action du dérivé magnésien de l'iodure de méthyle, selon Haworth et coll. [12] on obtient alors les diméthylidihydrophénanthrènes, qui sont dés-hydrogénés en présence de palladium sur charbon en diméthylphénanthrènes correspondants.



PARTIE EXPÉRIMENTALE

α -[β -phényléthyl]acétyl acétate d'éthyle (XIa).

On ajoute en une seule fois à une solution (refroidie dans la glace) d'éthylate de sodium (0,339 mole), préparée à partir de 7,8 g de sodium et 200 cm³ d'alcool absolu, 86 cm³ d'acétylacétate d'éthyle (0,678 mole), puis 62 g de bromure de phényléthyle (0,335 mole); on chauffe à 75° pendant 24 heures, on décante le bromure de sodium qui s'est formé et chasse l'alcool; le résidu et le bromure de sodium sont repris par l'eau et on extrait à l'éther; après lavages de la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, et évapore l'éther; le résidu est distillé et fournit 60,88 g de produit $E_{18\text{ mm}} = 173-176^\circ$; $n_D^{22} = 1,4975$ (rendement 77 %). [[3] indique $E_{11\text{ mm}} = 172-175^\circ$. Rendement 42 %].

α -[β -phényléthyl] propionyl acétate d'éthyle (XIb).

On opère de la même façon que précédemment; à partir de 130 cm³ d'alcool absolu, 6 g de sodium, 37,1 g de propionylacétate d'éthyle et 50 g de bromure de phényléthyle; après 48 heures de chauffage à 75°, on recueille 37,7 g de produit $E_{20\text{ mm}} = 185-188^\circ$, $n_D^{23} = 1,4942$.

Analyse	$C_{15}H_{20}O_3$ (248,31)	Calc. %	C 72,55	H 8,1
		Tr.	72,7	8,1.

Acide méthyl-1 dihydro-3,4 naphtoïque-2 (XIIa).

Dans 150 cm³ d'acide sulfurique concentré refroidi à -15°, on ajoute par petites portions, 30 g d'ester Ia. Après 3 heures de repos on verse sur la glace, essore les cristaux et lave longuement à l'eau. On récolte 21,7 g de produit qu'on recristallise dans 40 cm³ d'acide acétique et 20 cm³ d'eau : 18 g F = 124-127°. Rendement 75 %. [[3] indique F = 129-130°].

Acide éthyl-1 dihydro-3,4 naphtoïque-2 (XIIc).

Obtenu comme le précédent à partir de 10 g de Ib : 7,15 g d'acide brut qu'on recristallise dans 17 cm³ d'acide acétique et 7 cm³ d'eau; on récolte 5,3 g, F = 128-130°.

Analyse	$C_{13}H_{14}O_2$ (202,24)	Calc. %	C 77,2	H 7,0
		Tr.	77,1	7,1.

Méthyl-1 dihydro-3,4 naphtoate-2 d'éthyle (XIIf).

16 g d'acide IIa sont traités par 16 cm³ de chlorure de thionyle, d'abord à la température ordinaire (1 h) puis au bain-marie pendant 1h.

L'excès de chlorure de thionyle est chassé sous vide et on ajoute goutte à goutte, en refroidissant, 20 cm³ d'alcool absolu; on chauffe ensuite au bain-marie pendant 1 heure. Le mélange refroidi est repris par l'eau et l'éther, lavé à la soude diluée, et l'ester est distillé : E₁₇ = 176°. Rdt. 15,6 g (85 %).

L'estérification directe par l'alcool (75 cm³) de 25 g d'acide, en présence d'acide sulfurique (5 g) (4 heures d'ébullition) fournit l'ester avec un rendement de 39 % (10,8 g) et on récupère 16,15 g d'acide.

Ethyl-1 dihydro-3,4 naphthoate-2 d'éthyle (XII d).

En suivant le même protocole que précédemment à partir de 24 g d'acide on obtient 23,5 g d'ester. Rdt. 86 %. E₁₇ = 178-180°.

Acide méthyl-1 naphthoïque-2 (XIII a)

21,6 g d'ester II b et 3,5 g de soufre sont chauffés au bain métallique à 225-230° pendant 4 heures. L'huile brune résiduelle est saponifiée par ébullition d'une heure avec 15 cm³ de soude 10 N et 30 cm³ de méthoxy-éthanol. Après reprise par 500 cm³ d'eau et filtration d'un insoluble, on ajoute 6 cuillères à café de nickel de Raney et chauffe 3 heures à l'ébullition. Après filtration et lavage soigneux du nickel on précipite par l'acide acétique etessore. Le gâteau humide obtenu est redissous dans une solution de carbonate de sodium, filtré pour séparer l'alumine (venant du nickel) et le filtrat précipité par l'acide chlorhydrique. On récolte, après essorage, 16,3 g d'acide F = 170-172°, qu'on recristallise dans 60 cm³ d'acide acétique. On obtient en 2 jets 13,55 g d'acide pur, F = 172-175°. [[3] indique F = 177-178°].

Si l'on omet le traitement désulfurant par le nickel, le produit obtenu, un peu jaune, malgré son point de fusion correct, ne peut être hydrogéné dans les conditions décrites ci-dessus.

Acide éthyl-1 naphthoïque-2 (XIII b).

De la même façon que précédemment à partir de 23 g d'ester et 3,5 g de soufre on récolte un acide brut, F = 146-149°, qu'on recristallise dans 60 cm³ d'acide acétique et 10 cm³ d'eau, F = 150°. Rdt. 15,7 g.

Analyse	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ (200,23)	Calc. %	C 78,0	H 6,0
		Tr.	77,7	6,1.

Acide méthyl-1 tétrahydro-5,6,7,8 naphthoïque-2 (XIV a)

10 g d'acide III a en suspension dans 85 cm³ d'acide acétique sont hydrogénés en présence de 600 mg d'oxyde de platine Adams à une température de 40-50°. En 2^h30 on fixe 2 670 cm³ de gaz (théorie 2 700). Après filtration et rinçage du catalyseur on récolte, en précipitant par l'eau, 8,9 g de produit, F = 170-173° (larges écailles). Pour analyse, on recristallise une seconde fois dans les mêmes solvants; F = 175°.

Analyse	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ (190,23)	Calc. %	C 75,8	H 7,4
		Tr.	75,7	7,4.

Acide éthyl-1 tétrahydro-5,6,7,8 naphthoïque-2 (XIV b).

En hydrogénant 10 g d'acide XIII b dans 85 cm³ d'acide acétique, à 45-50°, en présence de 600 mg d'oxyde de platine Adams (durée de l'opération: 4 heures), on récolte après filtration du catalyseur et addition d'eau,

8,13 g d'acide F = 160°. On recrystallise pour analyse dans l'acide acétique, F = 162°.

Analyse	$C_{13}H_{16}O_2$ (204,26)	Calc. %	C 76,4	H 7,9
		Tr.	76,5	7,7.

Méthyl-1 acétyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (XV).

Une solution de méthyl-lithium, préparée à partir de 2,1 g de Li et 10 cm³ d'iodure de méthyle dans 120 cm³ d'éther, est siphonnée sous azote dans une solution de 13,3 g d'acide XIVA (0,07 mole) dans 150 cm³ d'éther. Après une nuit de repos on reprend par l'eau, lave la couche étherée à la soude diluée et évapore. On récolte 8 g de cétone qui cristallise, et, dans les eaux de lavage, par acidification, 5,25 g d'acide initial.

Pour analyse on recrystallise la cétone dans l'éther de pétrole léger à -20°. Ecailles, F = 31-34°.

Analyse	$C_{13}H_{16}O$ (188,26)	Calc. %	C 82,9	H 8,6
		Tr.	83,0	8,5.

Ethyl-1 hydroxyméthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (XVI).

Dans une suspension agitée de 4 g d'hydrure de lithium aluminium dans 150 cm³ d'éther anhydre, on entraîne 6 g d'acide IV b avec 150 cm³ d'éther et porte à reflux pendant 2 heures. L'excès d'hydrure ayant été détruit par 10 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 10 cm³ d'eau et agite pendant 3 heures. Le précipité est essoré et lavé à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau et au bicarbonate de sodium puis évaporée. On récolte ainsi 5 g d'une huile qui cristallise. Pour analyse on recrystallise 500 mg dans 7 cm³ de méthanol et 4 cm³ d'eau : 275 mg. F = 57-58°.

Analyse	$C_{13}H_{18}O$ (190,27)	Calc. %	C 82,1	H 9,5
		Tr.	81,8	9,3.

Ethyl-1 méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (IX).

On hydrogène 6 g de carbinol précédent dans 45 cm³ d'alcool, en présence de 2,5 g de palladium sur charbon à 5 % et cinq gouttes d'acide perchlorique à 60 %. La fixation d'hydrogène est théorique en 45 mn. Après filtration du catalyseur et évaporation sous vide on reprend par l'éther, lave à la soude et à l'eau, sèche, et distille : E₂₆ = 138-140° (4,1 g), n_D²¹ = 1,5420.

Analyse	$C_{13}H_{18}$ (174,27)	Calc. %	C 89,6	H 10,4
		Tr.	89,2	10,4.

Méthyl-1 éthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (VIII).

Dans un ballon à 3 tubulures muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on introduit 18,7 de chlorure d'aluminium fraîchement sublimé puis, en 3 fois, 17 cm³ d'éther anhydre. Lorsque tout est dissous (réaction très exothermique), on refroidit et ajoute par petites fractions, 2,7 g d'hydrure de lithium aluminium. On y verse alors, en 30 mn, 7,52 g de méthyl-1 acétyl-2 tétraline en solution dans 5 cm³ d'éther. Après une heure d'agitation à la température ordinaire, on chauffe à reflux 30 mn. Le mélange réactionnel refroidi est traité par 8 cm³ d'acétate d'éthyle dans 20 cm³ d'éther puis par 200 cm³ d'acide sulfurique à 20 %. Après une nuit de repos, on filtre sur verre fritté; le précipité est lavé à l'éther, et la phase étherée

est lavée à l'eau, puis au carbonate de sodium et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité, et séchée sur SO_4Na_2 . Par évaporation des solvants puis distillation on recueille 4,18 g (60 %) $E_{11} = 130-132^\circ$. $n_D^{25} = 1,5408$.

Analyse	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}$ (174,27)	Calc. %	C 89,6	H 10,4
		Tr.	89,4	10,6.

Diméthyl-1,2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (I).

En opérant comme dans l'essai précédent, à partir de 7,6 g (1/25 mole) d'acide XIVa, 21,3 g d' AlCl_3 (4/25 mole) et 3,03 g d' Al LiH_4 (2/25 mole), on obtient à côté de 1,86 g d'acide récupéré et de résines indistillables, 620 mg de carbure $E_{26} = 138^\circ$; $n_D^{25} = 1,5432$.

Analyse	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}$ (160,25)	Calc. %	C 89,9	H 10,1
		Tr.	89,8	10,2.

Bromo-1 et 3 méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (XVIII et XIX).

A une solution de 16,1 g de méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène dans 48 cm^3 de CS_2 , on ajoute goutte à goutte, en refroidissant à $-15-10^\circ$ et en agitant, une solution de 6 cm^3 de brome dans 20 cm^3 de CS_2 . Après l'addition (30 mn), on laisse reposer une heure. Après avoir chassé une partie de l'acide bromhydrique par passage d'un courant d'air, on reprend par l'eau, décolore par la quantité d'hyposulfite de sodium nécessaire et lave à l'eau. Après évaporation du CS_2 , on distille : $E_{16} = 140-150^\circ$. Rdt. 21 g.

(α -hydroxyéthyl)-1 et 3 méthyl-3 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (XX) et (XXI).

On prépare le magnésien de 16,9 g du bromure précédent (0,075 mole) avec 1,9 g de magnésium et 50 cm^3 de T.H.F. (on amorce la réaction avec 4 gouttes de bromure d'éthylène). A ce magnésien refroidi dans la glace, on ajoute en 1 heure une solution de 10 cm^3 d'acétaldéhyde dans 30 cm^3 d'éther puis abandonne 30 mn à la température ambiante. Après reprise par une solution saturée de chlorure d'ammonium et les traitements d'usage on distille une tête sous 17 mm jusqu'à 105° (3,2 g constitué surtout par de la méthyl-tétraline d'après le spectre I.R.) puis une fraction, $E_1 = 154-156^\circ$, 8,4 g (60 %) d'un liquide extrêmement visqueux.

Ethyl-1 et 3 méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (IX et X).

7,8 g de carbinol précédent en solution dans 45 cm^3 d'éthanol sont hydrogénolisés en présence de 5 g de Pd à 5 % sur charbon et 3 cm^3 d'acide perchlorique à 20 %.

La vitesse de fixation d'hydrogène à la température ordinaire est lente; on a fixé 400 cm^3 d'hydrogène après 2^h30 d'agitation. On élève alors la température vers $40-50^\circ$: la vitesse atteint 10 cm^3 par minute et la fixation d'hydrogène sensiblement théorique est terminée en 5 h au total.

Après filtration du catalyseur, le filtrat est étendu d'eau, neutralisé au carbonate de sodium et le catalyseur est extrait à l'éther ainsi que la phase aqueuse. Par distillation on recueille 5,5 g, $E_{15} = 132-133^\circ$. Le produit est redistillé deux fois sur un peu de sodium : $E_{15} = 132^\circ$.

Analyse	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}$ (174,27)	Calc. %	C 89,6	H 10,4
		Tr.	89,5	10,7.

Méthyl-2 acétyl-3 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène (XXII).

Préparé selon [10]. A partir de 30 g de méthyl-2 tétraline XVII et 18 g de chlorure d'acétyle, on obtient 33,5 g de XXII g, $E_{15} = 160-162^\circ$; Rendement : 89 %. [[10] indique $E_{11} = 156-157^\circ$; Rdt. 70-85 %]. Le produit cristallise en aiguilles, $F = 29-31^\circ$.

Acide méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 naphthoïque-3.

On prépare une solution d'hypobromite de sodium en versant 7,5 cm³ de bromure dans une solution, refroidie à 0°, de 21 g de soude en pastilles dans 100 cm³ d'eau. On y verse goutte à goutte, en agitant, une solution de 6,2 g de XXII dans 75 cm³ de dioxane. L'introduction dure une demi-heure. La température s'élève progressivement jusqu'à 40°. L'agitation est maintenue 45 mn. On ajoute alors 5 cm³ de lessive commerciale de bisulfite de sodium et 100 cm³ d'eau, et distille une centaine de cm³ de liquide, à la pression ordinaire. Le résidu est repris par l'eau et l'éther pour extraire la fraction cétonique qui n'a pas réagi. La phase aqueuse est acidifiée par l'acide chlorhydrique, le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché. Rdt. 4,55 g (72 %). L'acide est recristallisé dans le méthanol, $F = 180-180,5^\circ$.

Analyse	$C_{12}H_{14}O_2$ (190,23)	Calc. %	C 75,8	H 7,4
		Tr.	75,5	7,1.

Méthyl-2 éthyl-3 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène (X).

La même opération que pour l'obtention de VIII, sur 7,52 de méthyl-1 acétyl-2 tétraline, fournit 4,40 g de produit cherché, $E_{11} = 125-126^\circ$; $n_D^{23,5} = 1,5342$ (Rdt. 63 %). Pour analyse on rectifie une seconde fois sur sodium : $E_{26} = 142-144^\circ$, $n_D^{21} = 1,5350$.

Analyse	$C_{13}H_{18}$ (174,27)	Calc. %	C 89,6	H 10,4
		Tr.	89,6	10,4.

Céto-1 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène glyoxalate-2 de méthyle.

Préparé selon [11c]. Rdt. 98 %. $F = 105-106^\circ$. [[11c] indique 95 %. $F = 106-108^\circ$ (recristallisé du méthanol)].

Céto-1 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène carbonate-2 de méthyle.

Préparé selon [11c]. Rdt. 90 %. $F = 84,5-85^\circ$ (de l'oxyde d'isopropyle). [[11c] indique Rdt. 90-93 %. $F = 88-90^\circ$ (après sublimation)].

Céto-1 méthyl-2 tétrahydro-1,3,2,4 phénanthrène carbonate-2 de méthyle.

Préparé selon [11c]. Rdt. 80 %. $F = 76-77^\circ$ (du méthanol). [[11c] indique 94 %. $F = 79-80,5^\circ$ (recristallisé du méthanol)].

Céto-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène.

Préparé selon [11c]. Rdt. 93 %. $F = 69-70^\circ$ (du méthanol). [[11c] indique "bon rendement"; préparé par Haworth [11a] suivant des méthodes différentes : $F = 75-76^\circ$].

Diméthyl-1,2 phénanthrène.

Le carbinol huileux (1,8 g) brut provenant de la réaction de l'iodure de méthyle magnésium sur 1,7 g de la cétone précédente selon [12] est

chauffé au bain métallique à 250-300° pendant 1 h avec 2 g de palladium à 5 % sur charbon. Après reprise par l'éther et rinçage du catalyseur on recolte 1,51 g de cristaux. On recristallise dans le méthanol F = 142-144°. [[12] indique 142-143°].

Céto-4 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène glyoxalate-3 de méthyle.

Préparé selon [11b]. Rt. 94 %. F = 66° (du méthanol) [[11b] indique 85 %. F = 69-71°].

Céto-4 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène carbonate-3 de méthyle.

Préparé selon [11b]. Rt. 80 %. F = 82-83° (de l'oxyde d'isopropyle). [[11b] indique 92 %. F = 87-89° (du méthanol)].

Céto-4 méthyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène carbonate-3 de méthyle.

Préparé selon [11b]. Rt., environ 60 %. F = 76-80° (du méthanol) [[11b] indique 89% en produit F = 68-71°; F = 83-84°, après plusieurs recristallisations].

Céto-4 méthyl-3 tétrahydrophénanthrène.

Préparé par saponification du produit précédent (1,9 g) par la potasse méthanolique (19 cm³ de lessive pure + 65 cm³ de méthanol), 2 h au bain-marie. Rt. 96 %. F = 64° (du méthanol). [[11b] opèrent la décarboxyméthylation en milieu acide. Rt. 88 %. F = 64-65°].

Diméthyl-3,4 phénanthrène.

1 g de céto-4 méthyl-3 tétrahydrophénanthrène dans 10 cm³ d'éther est condensé selon [12] avec l'iodure de méthylmagnésium préparé à partir de 0,25 g de magnésium et 1,3 cm³ d'iodure de méthyle dans 10 cm³ d'éther; le carbinol brut obtenu (969 mg) est chauffé pendant 1 h à 250-300° en présence de 1 g de Palladium sur charbon à 5 %; après reprise par l'éther et filtration, on recueille 541 mg de cristaux, F = 50-51°. Rdt. 65 %. [[12] indique F = 62-63° (du méthanol)].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.A. POPLE, W.G. SCHNEIDER et H.T. BERSTEIN - High resolution nuclear Magnetic Resonance, Mc Graw Hill, New York, p.247 et suivantes.
- [2] R. FREYMAN, M. DVOLAITZKY et J. JACQUES - C.R. Acad. Sci. (1961), 253, 1436.
- [3] K.V. AUWERS et K. MOLLER - J. für. prakt. Chem., (1925), 109, 124.
- [4] J.B. COHEN, J. MARSHALL et H.E. WOODMAN - J. chem. Soc. (1915), 895.
- [5] F.W. KAY et A. MORTON - J. chem. Soc. (1914), 105, 1565.
- [6] W.G. DAUBEN, C.F. HISKEY et A.H. MARKHART - Jr.-J. amer. chem. Soc., (1951), 73, 1393.
- [7] S. JULIA, J. JACQUES et A. HOREAU - C.R. Acad. Sci., (1950), 230, 660.

- [8] J. JACQUES et A. HOREAU - Bull. Soc. chim. (1956), 1631.
- [9] F. MAYER, W. SCHAFER et J. ROSENBACH - Arch. Pharm., (1929), 267 , 576.
- [10] P. KARRER et A. EPPRECHT - Helv. chim. Acta, (1940), 23 , 279.
- [11] a) R.D. HAWORTH - J. chem. Soc. (1932) 1125.
b) W.B. BACHMANN et C.D. CORTES - J. amer. chem. Soc., (1943), 65 , 1329.
c) W.B. BACHMANN et A.L. WILDS - J. amer. chem. Soc., (1940), 62 , 2084.
- [12] R.D. HAWORTH, C.R. MAVIN et G. SHELDRIK - J. chem. Soc. (1934), 454.

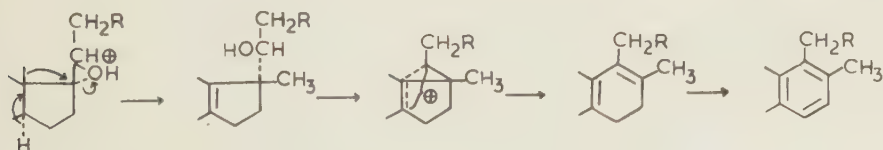
CONCLUSION

L'application de la transposition de Rupe aux éthylnylcarbinol-17 stéroïdes nous a conduits à mettre en évidence un nouveau type de réarrangement provoquant une déshydratation du carbinol acétylénique accompagnée d'une aromatisation du noyau D. C'est à l'étude de cette déshydratation aromatisante que nous avons consacré ce travail.

1) Cette transposition est générale pour les carbinols acétyléniques situés en position 17 des stéroïdes. Les composés obtenus à partir de divers éthylnylcarbinols ont été pour la plupart, reliés entre eux par des transformations chimiques n'affectant pas le noyau D. D'autre part, leurs propriétés physiques, en particulier leurs spectres U.V. et I.R., et leurs courbes de dispersion rotatoire, révèlent la présence du noyau aromatique ainsi que son caractère 1,2,3,4 tétrasubstitué.

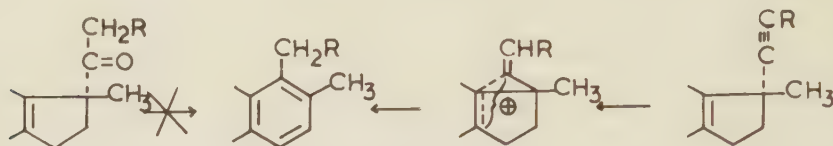
2) La structure des composés issus de la déshydratation aromatisante est définitivement établie par la synthèse univoque des alkylchrysènes qu'ils fournissent par déshydrogénation totale. A partir des carbinols acétyléniques vrais, on obtient le diméthyl-1,2 chrysène, tandis que le propynylcarbinol conduit à l'éthyl-1 méthyl-2 chrysène. Ce dernier résultat fournit un renseignement précieux sur le mécanisme du réarrangement : le méthyle 18 de la molécule initiale se retrouve en position 17 du produit réarrangé, et c'est l'ouverture du chaînon $C_{13}-C_{17}$, et non celle de $C_{16}-C_{17}$, qui conditionne l'agrandissement du cycle D.

3) Les époxy-17,20 prégenes subissent également, en milieu acide, une déshydratation aromatisante. L'interprétation que nous proposons pour cette réaction est la suivante : l'ouverture de l'époxyde provoque la migration simultanée du méthyle 18 en C_{17} , par transposition rétropinacologique, et l'élimination d'un proton aux dépens de l'hydrogène en C_{14} , pour conduire à un alcool homoallylique, isolable. Ce dernier peut donner lieu, par l'intermédiaire d'un ion carbonium ponté, à une seconde transposition de Wagner-Merwein, qui fournit un composé dihydrobenzénique, par migration du chafnon de cycle $C_{13}-C_{17}$ en $C_{13}-C_{20}$.



La formation du produit aromatique résulte alors d'une réaction de dismutation.

4) Le mécanisme de la déshydratation aromatisante des éthylnylcarbinols présente des analogies avec celui du réarrangement des époxydes, et dépend étroitement du mécanisme de la transposition de Rupe. Là encore, la réaction résulte de la migration préalable du méthyle 18, suivie de celle du chaînon de cycle C₁₃-C₁₇. Cette seconde migration peut cependant se produire soit à partir d'un composé cétonique β , γ éthylénique, par une réaction de Prins interne, soit à partir d'un dérivé acétylénique, par l'intermédiaire d'une carbocation ponté de type homoallylique.



C'est ce dernier mécanisme qui permet d'interpréter au mieux les résultats expérimentaux obtenus.

5) L'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire des composés provenant de la déshydratation aromatisante a permis de confirmer leur structure, déterminée par voie chimique. Cette étude qui a été conduite par comparaison avec des modèles plus simples tels que des alkyltétralines et des diméthylphénanthrènes, préparés par des méthodes univoques, a permis de déterminer les raies caractéristiques des alkyles substituant un noyau aromatique, alors que la plupart des données connues concernaient les raies caractéristiques des cycles eux-mêmes.

Ce travail nous a permis de résoudre quelques problèmes concernant un nouveau type de transposition : la déshydratation aromatisante.

Il reste cependant à préciser davantage son mécanisme, dont la connaissance devrait permettre de généraliser plus encore l'application de ce réarrangement.

Les propriétés biologiques des divers composés obtenus restent également à étudier.

Nos recherches se poursuivent dans ces différents domaines.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	4
CHAPITRE I - Déshydratation aromatisante des éthylnylcarbinol-17 stéroïdes	9
- Rappel de travaux antérieurs	9
- Extension de la réaction	12
- Propriétés physiques des composés D-aromatiques	15
- Partie expérimentale	23
CHAPITRE II - Aromatisation complète des stéroïdes D-aromatiques : Synthèse totale des chrysènes obtenus	33
- Obtention des chrysènes à partir des composés D-aromatiques.	33
- Synthèse totale des chrysènes	36
- Partie expérimentale	43
CHAPITRE III - Déshydratation aromatisante des époxy-17, 20 pré- gnanes	48
- Préparation et structure des époxydes	50
- Traitement des époxydes en milieu acide	52
- Mécanisme de la réaction	53
- Partie expérimentale	64
CHAPITRE IV - Essai d'interprétation de la déshydratation aroma- tisante des éthylnylcarbinol-17 stéroïdes	73
- Rappels bibliographiques sur la transposition de Rupe	74
- Cas des éthylnylcarbinol-17 stéroïdes	78
- Partie expérimentale	84
CHAPITRE V - Etude des stéroïdes D-aromatiques par R.M.N.	88
- Structure des composés	89
- Synthèse des tétralines et des phénanthrènes de référence ...	91
- Partie expérimentale	94
CONCLUSION	101

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

UTILISATION DU DEUTERIUM COMME TRACEUR,
A L'ETUDE DES MECANISMES DE REACTION, EN CHIMIE ORGANIQUE

Vu et approuvé :

Paris, le 30 Mai 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean ROCHE

IMP. LOUIS-JEAN — GAP

Dépôt legal n° 162 - 1962

